

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 140

Du dosage de la morphine
dans l'opium
d'après le
procédé de la pharmacopée française

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 20 Juin 1929

PAR

Marcel Jean BONHOURE

Né le 19 Septembre 1903 à LANGEAC (Hte-Loire)



LYON
Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1929

DU DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIMUM
D'APRÈS LE PROCÉDÉ DE LA PHARMACOPÉE FRANÇAISE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 140

Du dosage de la morphine
dans l'opium
d'après le
procédé de la pharmacopée française

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 20 Juin 1929

PAR

Marcel Jean BONHOURE

Né le 19 Septembre 1903 à LANGEAC (Hte-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1929

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinales	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	Etienne MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS.
— — — Prépédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Leon).
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	CHALIER (André).	DEVIC.
TRILLAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.
SARVONAT.	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
			GATE.

M. BAYLE, secrétaire.



EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. BARRAL, président ; MOREL, assesseur ;

BRETIN, professeur et MANCEAU, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

En témoignage de mon amour
filial.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je dédie ce modeste travail en les
assurant de mon affectueuse gratitude.

Leur esprit de sacrifice, leur amour
du travail ont été pour moi le plus élo-
quent des exemples et leur affection
le plus précieux des stimulants.

A MES SŒURS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE BARRAL
Professeur de Chimie Minérale
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRETIN
Professeur de Matière Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT MOREL
Professeur de Chimie Organique et Toxicologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MANCEAU
Professeur de Botanique
Chevalier de la Légion d'Honneur

Avant-Propos

Arrivé au terme de nos études, notre devoir est de remercier tous ceux qui nous y ont guidé.

Notre pensée reconnaissante va d'abord à notre dévoué maître de stage, le regretté Monsieur Baboin, ancien Professeur à l'Ecole de Pharmacie de Grenoble: il joignait à une vaste érudition, une conscience professionnelle irréprochable; il restera pour nous le modèle du parfait praticien.

Ce n'est pas sans émotion aussi que nous évoquons le souvenir de nos maîtres de la Faculté de Pharmacie de Paris, rapidement enlevés à l'affection de leurs élèves, pendant la durée de nos études; nous voulons citer: Monsieur le Professeur Léon Guignard, Doyen Honoraire, dont la bienveillance à notre égard nous a souvent été un précieux appui; Monsieur Daniel Berthelot, Professeur de Physique, et Monsieur Henri Gauthier, Professeur de Chimie minérale.

Nous devons aussi assurer de notre gratitude Monsieur le Doyen Radais, Messieurs les Professeurs Béhal, Courière, Goris, Guérin, Tassilly, Defacqz, Sommellet, Damiens; leurs cours d'une haute tenue scientifique, leurs

conférences si intéressantes, nous ont initié aux sciences physico-chimiques, aux manipulations de l'analyse qualitative, à la préparation des principaux corps simples et composés employés comme médicaments, et à l'étude des sciences naturelles.

Nous ne pouvons oublier que c'est à l'Ecole de Pharmacie de Grenoble que nous avons passé nos deux meilleures années d'études; nous avons trouvé en l'affectueuse collaboration de nos maîtres un puissant encouragement au travail; aussi nous assurons de notre vive reconnaissance, Monsieur le Docteur Martin, Monsieur le Professeur Léger, Monsieur Lestra, pharmacien supérieur; Monsieur le Docteur Offner, Monsieur le Professeur Vaillant, Monsieur Abonneineq, docteur ès-sciences. Il nous sera permis de remercier particulièrement Mademoiselle Barrier, pharmacien supérieur, professeur de Pharmacie, dont la bienveillance à notre égard n'eut d'égale que son érudition; après notre départ de Grenoble, elle fut heureuse de nous témoigner des preuves d'un incessant dévouement; par un souci évident de nous faire connaître les plus récentes acquisitions de la pharmacie et par la clarté de ses exposés, nous avons emporté de son enseignement modèle un bagage scientifique pratique et varié et nous avons compris l'importance de la méthode dans l'étude et la manipulation.

Nous voulons exprimer ici notre gratitude à Monsieur Romeyer; comme chef des Travaux de Chimie, nous avons souvent bénéficié de l'étendue et de la profondeur de ses connaissances, comme Pharmacien-Chef des Hôpitaux, il fut pour nous, pendant notre internat, un maître affectueux qui nous a traité plus en collabora-

teur qu'en élève, la part importante qu'il laissait à notre initiative dans le service nous a prouvé à quel point il nous avait octroyé sa confiance; nous l'en remercions de tout cœur.

Dès notre arrivée à la Faculté de Pharmacie de Lyon, nous avons eu la satisfaction de profiter d'un enseignement remarquable, dont la valeur ne nous fit rien regretter de celui que nous avions reçu de nos premiers Maîtres; aussi devons-nous assurer de notre gratitude, Monsieur le Doyen honoraire Hugounencq, l'éminent biologiste, dont les cours surent nous rendre attrayante une science encore nouvelle pour nous; Monsieur le Professeur Barral, qui nous a fait le grand honneur, après avoir été notre Professeur d'Hydrologie et de Chimie biologique, de nous guider, par ses conseils, dans la préparation de notre thèse; Monsieur le Professeur Bretin, dont la vaste érudition et l'intérêt bienveillant qu'il porte aux étudiants, lui ont valu l'attachement respectueux de ses élèves; Monsieur le Professeur Morel, qui fut notre examinateur à Grenoble, et qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury: son enseignement moderne et l'aide incessante qu'il apporte à la solution de tous les problèmes d'ordre professionnel, lui ont acquis la reconnaissance de nos camarades étudiants et l'affectueuse considération de nos aînés pharmaciens praticiens; Monsieur le Professeur Leulier; Monsieur le Professeur Agrégé Manceau, qui nous a manifesté sa sollicitude en acceptant de siéger parmi nos juges; Monsieur le Professeur Florence; Monsieur le Professeur Rochaix,

Merci encore à Monsieur le Docteur Fouillouse, qui nous a toujours manifesté son estime; à Monsieur Dubreuil, Docteur en Pharmacie, dont la collaboration à l'élaboration de ce travail a été féconde; nous lui sommes très reconnaissant de l'aide cordiale qu'il nous a apportée.

DU DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIMUM D'APRÈS LE PROCÉDÉ DE LA PHARMACOPÉE FRANÇAISE

CHAPITRE PREMIER

Aperçu - Historique

La morphine de formule $C^{17} H^{19} No^3 + H^2o$, obtenue à l'état impur au ^{xvii}^e siècle par Boyle, qui l'appela «*Magisterium Opii* », a été isolée de l'opium en 1803, par Derosne; très peu de temps après, Seguin reconnut la nature alcaline de cette « substance végétale cristallisable »; mais c'est en 1816 seulement, que Sertuerner l'obtint à l'état cristallin, lui donna son nom et en fit une étude plus complète qui lui permit de rapprocher sa nature de celle de l'Ammoniaque; il eut ainsi le mérite d'avoir le premier caractérisé la « première base organique retirée du règne végétal ».

Peu de temps après, différents chimistes découvrirent successivement les autres alcaloïdes de l'opium, que nous groupons de la façon suivante, ainsi que M. le Professeur Bretin l'indique dans son «*Traité de la matière médicale* »;

I. — *Groupe de la morphine*: renfermant des bases fortes très toxiques ayant 3 atomes d'oxygène:

Codéine (Röbiquet, 1832);

Pseudo-morphine (Pelletier);

Thébaïne (Thibouméry et Pelletier, 1835).

II. — *Groupe de la Papavérine*: renfermant des bases ayant de 3 à 5 atomes d'oxygène:

Papavérine (Merck, 1848);

Laudanosine (Hesse);

Laudanine (Hesse, 1870).

III. — *Groupe de la Narcotine*: renfermant des bases faibles ayant de 7 à 9 atomes d'oxygène:

Narcotine (Derosne, 1803);

Narcéine (Pelletier, 1832, etc.).

A peine la présence de la morphine dans l'opium était-elle établie, que les chercheurs s'efforcèrent de fixer la proportion dans laquelle elle s'y trouvait. Cette détermination garde encore de nos jours, l'importance qui lui avait été primitivement reconnue, car la valeur thérapeutique de l'opium et des préparations opiacées est habituellement estimée en raison directe de leur teneur en morphine. Rarement l'évaluation quantitative du bloc des autres alcaloïdes a été envisagée. Cependant il importe de rappeler ici, que le titrage de l'opium en morphine n'a pas, du point de vue pharmacologique, toute la valeur que l'on serait tenté de lui attribuer, car l'action physiologique de l'opium n'est pas due à la morphine seule, mais vraisemblablement est la résultante de l'action particulière de chacun des alcaloïdes, existant sous forme de combinaisons avec les autres principes de l'opium et surtout à l'état de mé-

conates et de lactates. Plus loin, nous exposerons en le commentant, le procédé de dosage des alcaloïdes totaux de l'opium, signalé et mis au point par deux chimistes de grande valeur, MM. Barthe et Dufilho; mais pour l'instant, seul le titrage de la morphine constituera l'objet de notre étude.

Exposé des diverses méthodes de dosage de la morphine

Dès 1828, Guillermond, pharmacien à Lyon, indiquait un procédé pondéral de dosage de la morphine dans l'opium, par précipitation de cet alcaloïde, au moyen d'ammoniaque ajoutée à une teinture d'opium obtenue avec de l'alcool à 30°.

La publication de cette étude originale provoqua de nombreuses recherches, effectuées dans le but d'obtenir une méthode de dosage à la fois plus rapide et plus exacte. L'exposé de ces travaux serait fort long et sans grand intérêt, étant donné que la plupart de leurs auteurs n'ont apporté à la question aucune contribution originale vraiment intéressante, un grand nombre d'entre eux s'étant bornés à signaler à la méthode primitive de Guillermond, quelques modifications insignifiantes.

M. le Professeur Barral, dans son « Précis d'Analyse chimique quantitative », page 810, classe de la façon suivante les principales méthodes de dosage de la morphine :

« Les unes sont basées sur la dissolution, au moyen

d'un liquide neutre, de la morphine, mise en liberté par un alcali ou combinée à un acide, incapable l'un et l'autre de détruire l'alcaloïde; cette classe de méthodes peut se subdiviser en:

- 1° Celles dans lesquelles on emploie l'alcool faible :
Méthodes de Guillermond et ses modifications, de J. Regnault, de Petit, de Fordos, etc.
- 2° Celles où l'on emploie la chaux avec ou sans alcool :
Méthodes de Langlois, de Payen, de Couerbe, de la Pharmacopée anglaise.
- 3° Celles où l'on emploie le carbonate de soude :
méthode de Merck.
- 4° Celles où l'on emploie l'eau seule: méthode de la Pharmacopée suisse, de Loof.

« Dans quelques méthodes, on utilise des *réactions chimiques*, basées sur la réduction de la morphine, c'est-à-dire attaquant la molécule de l'alcaloïde par:

L'acide iodique;

Le ferrocyanure de potassium, etc.

Ce sont les méthodes de Müller, de Schonbroodt, de Reichard, etc...

« Enfin, la détermination du pouvoir rotatoire a été employée (Yvon) »..

Guillermond épuise à deux reprises un échantillon moyen d'opium par de l'alcool à 30° ; la morphine et la narcotine en dissolution sont précipitées par l'ammoniaque. Les cristaux obtenus, après lavage sur un filtre par un peu d'eau distillée qui enlève les impuretés constituées surtout par du méconate d'ammonium, sont mis

en suspension, dans de l'eau distillée; par décantation, on retire la narcotine très légère.

Afin de laisser intacte la morphine cristallisée, *Mialhe* a proposé de recueillir sur un filtre le précipité cristallin constitué par les alcaloïdes, de le sécher, de le pulvériser, puis de le traiter par l'éther privé d'alcool, qui dissout la narcotine seulement.

Guibourt objecte que la quantité d'alcool employée n'est pas suffisante pour épuiser complètement l'opium, et de plus, il recommande la technique de *Mialhe*, concernant la séparation de la narcotine; en outre, il prétend que le résidu n'est pas constitué par de la morphine pure, mais aussi par un peu de méconate de calcium, que l'on sépare en utilisant l'insolubilité de cette impureté dans l'alcool à 90° bouillant, qui est en même temps un excellent dissolvant de la morphine.

Le procédé de *Regnaud* est encore une modification de celui de *Guillermont*. L'épuisement de l'opium est effectué plus complètement dans une étuve maintenue à une température variant de 35° à 40° C. ; le véhicule d'épuisement employé est l'alcool à 70°. La morphine et la narcotine précipitées par l'ammoniaque sont recueillies sur un filtre, puis successivement, sont lavées avec de l'alcool à 40°, séchées à 100° et pesées; ensuite, la séparation de la narcotine est opérée à plusieurs reprises avec du chloroforme qui la dissout; finalement le résidu constitué par de la morphine, est desséché à nouveau à 100°, puis pesé.

Van Italie (1895) dissout les alcaloïdes dans une liqueur sulfurique; la solution obtenue est traitée par l'Ammoniaque; les alcaloïdes ainsi précipités sont re-

dissous dans un mélange éthéro-chloroformique; après distillation, le résidu est dissous enfin dans de l'alcool et le dosage est terminé par volumétrie.

La méthode de *Gordin et Prescott* (1898) libère les alcaloïdes de l'opium par un traitement de la drogue avec un mélange à volumes égaux: d'ammoniaque concentrée, d'alcool, de chloroforme et d'éther; après évaporation des solvants, le résidu est épuisé par le benzène, qui dissout: narcotine, codéine, thébaïne, papavérine et plusieurs autres bases de l'opium; la morphine insoluble dans le benzène est extraite par un mélange: chloroforme (5 volumes); alcool absolu (1 volume) qui la laisse déposer après évaporation. Le résidu est mis en solution dans de l'acide N/20 en excès; l'excès d'acide est titré au moyen d'une solution de potasse N/20. On vérifie ensuite par une méthode iodométrique l'exactitude de la méthode précédente (une molécule de morphine fixant trois atomes d'iode). La morphine en solution dans les liqueurs du dosage précédent est traitée par de l'hydrate de chaux; après filtration, le filtrat est acidulé au moyen d'acide chlorhydrique, puis additionné d'un excès d'une solution titrée d'iode dans de l'iodeure de potassium; l'iode non combinée est titrée par de l'hyposulfite de sodium N/10 en présence d'empois d'amidon.

Granval et Lajoux (1897) épuisent l'opium par l'eau; après concentration des liqueurs, ils précipitent les impuretés (sulfate et méconate de Ca) à l'aide d'un volume égal d'alcool à 95°; on filtre et on lave le précipité avec de l'alcool à 60°; le filtrat contenant la morphine est additionné d'ammoniaque; après un repos de douze

heures dans un endroit frais, le précipité est recueilli sur un filtre, lavé avec de l'alcool à 40°, séché à 100° et pesé. Afin d'enlever la narcotine, on le traite ensuite avec de l'éther, du chloroforme; on dessèche à nouveau à 100° et on pèse; la différence donne le poids de morphine hydratée avec une molécule d'eau.

Parmi les nombreuses méthodes préconisées pour le dosage de la morphine, les plus intéressantes sont incontestablement les *méthodes officielles* adoptées par les différentes pharmacopées, car chacune d'elle constitue une synthèse mise soigneusement au point des principaux travaux effectués jusqu'au jour de sa publication par les pharmacologistes de son pays d'origine. Rapidement, elles sont devenues plus précises et de plus en plus rigoureuses, ainsi que l'affirme Collard; aussi nous avons jugé très utile, sinon indispensable, de résumer ici l'étude magistrale que cet auteur a consacré à ce sujet et qui est intitulée: « L'Opium et les préparations opiacées dans les différentes pharmacopées ».

L'édition de 1866 du Codex Français exigeait un titre en morphine de 10 % quand l'opium était mou, et de 11 à 12 % quand il était durci à l'air.

Hager, en 1868, traitait l'opium au bain-marie par l'eau et par la chaux; à une portion de la liqueur filtrée, il ajoutait un peu de benzine, de l'éther et du chlorure d'ammonium; le chlorure d'ammonium décomposé par la chaux fournissait de l'ammoniaque qui insolubilisait la morphine. Ce procédé à la chaux adopté, après diverses modifications, par la Commission du

Codex Français, constitue en quelque sorte la base du procédé officiel de dosage de la morphine en France.

Plusieurs pharmacopées étrangères utilisent aussi un procédé à la chaux pour le titrage de la morphine. Dans la Pharmacopée britannique (édition de 1874), il est prescrit de faire une solution aqueuse d'opium sur laquelle on fait agir la chaux, le filtrat est traité par de l'acide chlorhydrique dilué; la liqueur obtenue est concentrée, puis neutralisée; après une nouvelle filtration du liquide qui la tient en dissolution, la morphine est précipitée par l'ammoniaque.

La Pharmacopée des Etats-Unis emploie une technique basée sur la méthode de Teschemacher et Denham Smith, publiée en 1888. Les deux chimistes épuisaient le plus complètement possible l'opium avec de l'eau tiède; ils concentraient les liquides d'épuisement, ajoutaient de l'alcool, de l'éther et de l'ammoniaque; ainsi que l'avait préconisé Flückiger, en 1879, l'addition d'éther avait pour but d'empêcher la formation d'un précipité amorphe volumineux, non constitué par de la morphine seule.

En 1903, Aslanoglou épuise l'opium par l'eau, mais il effectue, en présence d'alcool seul, la précipitation de la morphine par l'ammoniaque.

Diéterich avait indiqué, en 1886, un procédé, connu surtout sous le nom de « méthode d'Helfenberg ». Il préparait une solution aqueuse d'opium, de laquelle il précipitait les alcaloïdes autres que la morphine, par addition d'une petite quantité d'ammoniaque; il filtrait et dans le filtrat il opérait la précipitation de la morphine avec de l'ammoniaque, en présence d'éther. Qua-

tre ans plus tard, ce même auteur, proposait dans sa propre technique de remplacer l'éther sulfurique employé primitivement par de l'éther acétique. Cette méthode, qui fut très employée, est restée la base du procédé de dosage adopté par la Pharmacopée belge.

Loof déféquait la solution aqueuse d'opium par le salicylate de sodium et l'édition IV de la Pharmacopée allemande avait adopté son opinion; Léger aussi, avait recommandé une telle défécation, sa technique, par la suite, fut modifiée par Picard.

Montemartini et Trasciati sont les auteurs du procédé de dosage de la morphine, adopté par la Pharmacopée italienne. Ils traitent à froid la solution aqueuse d'opium par du chlorure de sodium; après évaporation à siccité de la liqueur obtenue, le résidu est épuisé par de l'alcool absolu bouillant; après distillation de l'alcool, le résidu est dissous dans un peu d'eau; finalement, l'addition d'ammoniaque précipite la morphine en dissolution.

Collard a effectué avec soin plusieurs dosages comparatifs de morphine dans divers échantillons de poudres d'opium et de préparations officinales opiacées, afin de faire une étude détaillée des techniques officielles des diverses pharmacopées.

Il divise les différentes méthodes officielles (à l'exception de deux d'entre elles: Etats-Unis et Italie) en deux grands groupes:

L'un réunit les méthodes dans lesquelles l'épuisement de l'opium est effectué par l'eau en présence de chaux, et l'autre comprend les procédés où l'épuisement de l'opium est opéré par l'eau seule. Chacun de ces grou-

pès peut à son tour être subdivisé selon que la teneur en morphine est appréciée pondéralement ou par volumétrie.

Le tableau suivant résume les comparaisons établies par Collard.

I. - PROCÉDÉS A LA CHAUX

A Par Pesée	}	Pharmacopée Française :	Pesée après dessiccation à $+100^{\circ}$.
		Pharmacopée Espagnole :	Procédé un peu plus compliqué parce que exigeant un chauffage de 2 heures, entre 50 et 60° . Le dosage final est effectué à une température ne dépassant pas 95° .
B Par Volumétrie	{	Pharmacopée Britannique :	La morphine est pesée anhydre après dessiccation à 110° . Le titre de la morphine est ensuite vérifié volumétriquement par $SO_4H_2N/10$ avec le papir bleu de tournesol comme indicateur.
		Pharmacopée Néerlandaise :	Volumétrie en retour à l'hématoxylène en solution alcoolique à 1 %.

II. - PROCÉDÉS A L'EAU. - (Souvent improprement appelés « procédés à l'ammoniaque »).

A Par Pesée	}	Pharmacopée Belge :	{	Ce procédé sera ultérieurement étudié en détail ; l'estimation finale se fait par pesée après dessiccation de la morphine à 100° .
		Pharmacopée Russe :		
		Pharmacopée Hongroise :		
B Par Volumétrie	{	Pharmacopée Helvétique :	{	Ce procédé sera ultérieurement étudié en détail. La morphine en dissolution dans l'éther acétique est titrée par volumétrie en retour à l'iodéosine.
		Pharmacopée Allemande :		

La parution de l'édition de 1908 du Codex Français, qui rendait officiel dans notre pays le procédé de dosage de la morphine de Portes-Langlois, suscita dans le monde de la chimie de nombreux et remarquables travaux, afin d'en apprécier la valeur. Dans le chapitre II, nous signalerons et étudierons les plus importants, mais à leur sujet, nous devons remercier ici, Monsieur le Professeur Barral, qui a mis obligeamment à notre disposition les intéressantes recherches bibliographiques qu'il a faites sur les travaux récents traitant du dosage de la morphine.

Dosage des Alcaloïdes Totaux

Au début de ce travail, nous avons rappelé que le critérium de la valeur thérapeutique de l'opium ne semblait pas dépendre uniquement de son titre en morphine; aussi paraissait-il intéressant de chercher un procédé de dosage des autres alcaloïdes de cette drogue. Etant donné l'intérêt qu'il pourrait y avoir à adjoindre une telle technique à tout dosage de la morphine, nous nous permettrons de résumer ici brièvement les principales communications s'occupant de cette question.

Codéine. — Annett et Sen ont publié une méthode de dosage de la codéine dans l'opium basée sur la solubilité de cet alcaloïde dans le toluène.

Ces auteurs épuisent dix grammes d'opium, en présence de quatre grammes de chaux, avec 100 cc³ d'eau

distillée. Cinquante centimètres cubes du liquide filtré sont prélevés et additionnés de 40 cc³ d'acide acétique à 2 % et de 10 cc³ de solution d'acétate basique de plomb. Après filtration, on agite 75 cc³ du filtrat avec 2 grammes de chaux éteinte pendant 30 minutes; on filtre à nouveau et on épuise par trois fois 50 cc³ du liquide recueilli avec 50 cc³ de Toluène, qui laisse les autres alcaloïdes combinés à la chaux.

La codéine reste ainsi en dissolution dans le Toluène; un courant d'acide chlorhydrique gazeux la transforme en chlorhydrate, puis un courant d'air enlève l'excès d'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate de codéine est recueilli, séché et pesé.

ALCALOÏDES TOTAUX. — Parmi les constituants de l'opium, la morphine et la codéine sont incontestablement les principes actifs les plus importants et les mieux connus, mais d'autres alcaloïdes dont l'action thérapeutique est indiscutable, les accompagnent dans cette drogue; et l'on comprend l'intérêt qu'il y aurait à pouvoir en apprécier la quantité. A notre connaissance, Barthe et Dufilho ont été les seuls chimistes à indiquer un procédé de dosage des alcaloïdes totaux de l'opium. Leur technique comporte à notre avis, onze opérations principales.

1° *Précipitation de la morphine*: La totalité des constituants actifs de l'opium est épuisée par l'eau en milieu chlorhydrique; la morphine est précipitée du mélange en présence d'éther, au moyen d'ammoniaque, ajoutée goutte à goutte jusqu'à réaction alcaline au papier de tournesol.

2° *Séparation de la morphine*: Au moyen d'un filtre double.

3° *Concentration des liquides renfermant les autres alcaloïdes*: Elle est effectuée au bain-marie bouillant et en milieu acétique.

4° *Purification de ces liquides*: Son but est de séparer les matières insolubles constituées par les huiles, les tannoïdes et les albuminoïdes de l'opium, des alcaloïdes autres que la morphine; cette séparation est obtenue par l'emploi d'acide acétique qui fait passer les alcaloïdes en solution à l'état d'acétates.

5° *Précipitation des autres alcaloïdes*: Par saturation de l'excès d'acide acétique avec de la lessive de potasse à 36° diluée au dixième.

6° *Séparation des autres alcaloïdes*: Au moyen d'un filtre double.

7° *Purification des liquides mères*: Après concentration au bain-marie bouillant et en présence d'acide acétique.

8° *Précipitation des derniers alcaloïdes restés en solution*: Par saturation de l'excès d'acide acétique par la potasse.

9° *Lavage sur filtre des alcaloïdes totaux*: A pour but d'éliminer les chlorures et acétates de soude et d'ammonium par des lavages successifs effectués à l'aide d'une solution aqueuse saturée d'alcaloïdes totaux.

10° *Dessiccation du filtre*: A l'étuve et à + 100° C.

11° *Pesée*: Après refroidissement sous une cloche à acide sulfurique.

Au cours de leurs travaux, Barthe et Dufilho ont constaté que la teneur d'un opium en morphine est presque toujours en corrélation avec celle des alcaloïdes totaux.

Ainsi que l'indique ce procédé de dosage pondéral des alcaloïdes totaux de l'opium, les liquides employés pour l'extraction de la morphine sont utilisés ultérieurement pour l'obtention des autres alcaloïdes.

En outre, durant leurs essais, pour mettre au point cette méthode, les auteurs voulant connaître les différences obtenues dans la pesée de la morphine seule d'une part, et des autres alcaloïdes d'autre part, selon le véhicule extractif employé, ont réussi à établir le meilleur mode d'épuisement de l'opium. Ils ont constaté que l'eau pure fournissait des résultats sensiblement voisins de ceux obtenus avec de l'eau additionnée d'acide benzoïque seul (Hérissey) ou d'acide benzoïque associé au chlorure de sodium, alors que « des résultats nettement supérieurs à ceux donnés par les dissolvants précédents sont fournis par l'eau additionnée d'acide chlorhydrique dans des proportions telles que le chlore de cet acide correspond au chlore contenu dans une solution physiologique de chlorure de sodium ».

Barthe et Dufilho furent amenés à abandonner le procédé général d'extraction des alcaloïdes par des dissolvants neutres, parce que trop long, trop onéreux et fournissant des alcaloïdes impurs; rappelons d'ailleurs qu'en raison des solubilités très spéciales de la morphine, seul l'alcool aurait pu être utilisé en pareil cas.

Tenant compte de ces diverses considérations, ces deux savants ont proposé, pour effectuer le dosage pondéral des alcaloïdes totaux de l'opium, le mode opératoire que

nous reproduisons ici intégralement ,étant donné l'intérêt capital qu'il présente dans l'étude du dosage Codex de la morphine, qui est le but de notre étude.

DOSAGE PONDÉRAL DES ALCALOÏDES TOTAUX

a) *Précipitation de la morphine.* — 5 gr. de poudre d'opium sont introduits dans un entonnoir à boules de 200 cc³ de capacité, et épuisés par 20 fois leur poids, soit 100 cc³ d'eau distillée additionnée de 15 cc³ d'acide chlorhydrique normal, soit 5 gr. 60 d'acide chlorhydrique correspondant en chlore à celui d'une solution physiologique de chlorure de sodium. A la liqueur on ajoute 0 gr. 50 de chlorure d'ammonium, puis, après solution de ce dernier sel, on sature, par une violente agitation d'éther sulfurique pur à 66 degrés, jusqu'au moment où, après quelques minutes de repos, quelques gouttelettes d'éther surnagent à la surface du liquide, indice de sursaturation.

On verse alors prudemment, avec une pipette, de dix en dix gouttes d'ammoniaque pure, en agitant après chaque affusion, jusqu'à ce que l'odeur d'ammoniaque soit nettement perceptible à l'odorat, malgré l'odeur d'éther qui la domine jusqu'alors.

A ce moment, le précipité cristallisé, qui n'a cessé d'augmenter depuis qu'on a versé les premières gouttes d'ammoniaque, reste stationnaire, et une gouttelette du liquide, prélevé avec un agitateur effilé au sein de la liqueur, bleuit nettement le papier rouge de tournesol. Il est très important de ne pas dépasser ce point sous peine de redissoudre une partie des alcaloïdes précipités. S'il en était ainsi, malgré les précautions prises

pour l'éviter, il suffirait de laisser débouchée pendant quelque temps, l'ampoule à décantation pour permettre à l'excès d'ammoniaque de s'évaporer.

On laisse ensuite au repos pendant 24 heures, au bout desquelles la plus grande partie de la morphine s'est déposée lentement à l'état cristallisé, sous forme d'un précipité très volumineux, réparti en surface, et aux trois quarts au moins de la douille allongée de l'entonnoir.

b) *Séparation de la morphine.* — Après les 24 heures de repos, on retourne plusieurs fois sur elle-même l'ampoule à décantation, sans agiter brusquement, de façon à répartir le précipité dans la masse du liquide. On a préparé d'avance un double petit filtre sans plis de 8 cms de diamètre, l'un des filtres faisant exactement tare à l'autre.

Il importe, pour que la filtration soit facilitée ultérieurement, que le filtre destiné à devenir extérieur à l'autre, soit intentionnellement choisi notablement plus lourd que le filtre intérieur. Le filtre extérieur étant plié en quatre, on découpe, à l'aide de ciseaux bien aiguisés, la pointe du filtre en évitant les bavures du papier, jusqu'à ce que le poids des deux filtres s'équilibre exactement. Cela fait, les filtres étant superposés, comme il est indiqué dans le codex, à l'article « Dosage de la morphine », on les place dans un petit entonnoir à filtration rapide, sur un support, au-dessus d'un verre conique à pied et à bec de 200 cc de capacité, de telle sorte que l'extrémité biseautée de la douille de l'entonnoir vienne affleurer la paroi interne du verre à pied, au tiers supérieur environ de sa hauteur. On mouille le double filtré avec de l'eau distillée, puis on y ajoute peu

à peu le contenu de l'entonnoir à boules. On rince ce dernier avec un peu d'eau distillée que l'on verse sur les cristaux retenus sur le filtre. La filtration est très rapide et dure à peine quelques minutes.

c) *Concentration et purification des liquides renfermant les autres alcaloïdes.* — Le filtrat qui renferme les alcaloïdes autres que la morphine, ainsi qu'une faible partie de cette dernière, est alors placé dans une capsule de porcelaine de 150 cc³ de capacité, additionné d'un léger excès d'acide acétique pur cristallisable, jusqu'à virage au rouge vif d'un papier de tournesol. On porte la capsule et son contenu au B. M. Bouillant, et l'on évapore jusqu'à réduction du liquide très coloré, à 30 cc³ environ. Pendant l'évaporation, on a soin de remplacer l'acide acétique qui se dégage par quelques gouttes de ce même acide, ajoutées tous les quarts d'heure environ. A la fin de la réduction du volume du liquide, ce dernier doit avoir une odeur nettement acétique et rougir franchement le papier de tournesol. Le liquide retient, en solution, les alcaloïdes à l'état d'acétates et l'insoluble est constitué : 1° par des huiles ; 2° par des lannoïdes ; 3° par des albuminoïdes. On filtre le liquide sur un petit filtre simple et plissé ; on lave la capsule et le petit filtre avec quelques centimètres cubes d'eau distillée pour obtenir un volume final de 50 à 60 cm³ environ.

Ce dernier liquide est recueilli dans le même verre à pied qui a servi à recueillir le premier filtrat. On l'additionne goutte à goutte, et en remuant avec un agitateur de verre très mince, de lessive de potasse à 36 degrés, diluée au dixième, jusqu'au moment où la liqueur est

nettement alcaline au tournesol. A ce moment précis, on perçoit nettement une odeur très franche d'ammoniaque. Dès qu'a eu lieu la saturation de l'excès d'acide acétique, un nouveau précipité se forme, de plus en plus abondant et amorphe. Pour éviter son agglomération au fond du verre et le rapprocher autant que possible de l'état cristallin, on ne cesse de l'agiter vivement avec l'agitateur, en frottant les parois du verre avec la pointe. Cela fait, on retire l'agitateur ; on le lave sur le verre avec quelques gouttes d'eau distillée, puis on recouvre le vase d'un disque de verre et on abandonne au repos pendant 3 ou 4 heures.

d) *Séparation des alcaloïdes précipités.* — On verse le liquide, après agitation énergique, sur le filtre double ; on rince le verre avec l'agitateur à extrémité de caoutchouc ; on recueille le filtrat dans la capsule précédemment employée.

e) *Purification et précipitation des derniers alcaloïdes restés en solution.* — On additionne à nouveau le filtrat d'acide acétique ; on évapore en suivant les mêmes indications que ci-dessus jusqu'à réduction à 15 cc³ au maximum ; après 2 heures de repos, on filtre et on lave à nouveau sur le filtre simple ; on reprend la précipitation des alcaloïdes par une nouvelle quantité de lessive de potasse au dixième, jusqu'à perception de l'odeur ammoniacale ; on jette sur le double filtre ce liquide trouble. On repasse le liquide sur les cristaux ; après quelques heures d'exposition à l'air pour expulser l'ammoniaque en excès, on rince soigneusement le verre avec quelques centimètres cubes d'eau distillée ; on s'assure que le liquide, après douze heures de repos, est res-

té très limpide et franchement alcalin; sinon, on le filtre à nouveau, et l'on s'assure finalement que deux ou trois gouttes de potasse diluée ne donnent plus aucun précipité.

f) *Lavage sur filtre des alcaloïdes totaux.* — Les alcaloïdes restés sur filtre sont alors entièrement débarrassés de chlorures et acétates de soude et d'ammonium qu'ils retiennent, par des lavages successifs à l'aide d'une solution aqueuse saturée d'alcaloïdes totaux, obtenus dans un dosage précédent. On dessèche le filtre à l'étuve à 100 degrés et l'on pèse après refroidissement sous cloche à acide sulfurique. Les alcaloïdes ainsi obtenus sont grisâtres et presque absolument dépourvus de toute trace d'impuretés.

En somme, si compliqués qu'en paraissent les détails, cette méthode permet à un chimiste d'obtenir facilement en quarante-huit heures des résultats exacts.

Peu après la publication de leur procédé pondéral, Barthe et Dufilho ont fait connaître une méthode volumétrique de dosage des alcaloïdes totaux de l'opium, qui s'applique d'ailleurs remarquablement bien au dosage de la morphine. Ce procédé par volumétrie constitue non seulement un moyen de contrôler l'exactitude de la méthode pondérale, mais il peut encore se substituer à la pesée des alcaloïdes si, pour une raison quelconque, le chimiste craint d'avoir introduit dans l'alcaloïde à peser quelque impureté provenant d'une manipulation défectueuse. Il consiste essentiellement à dissoudre l'alcaloïde à doser dans un excès d'acide chlorhydrique normal et à déterminer l'excès

d'acide, par un dosage en retour, au moyen de soude normale, en présence de rouge de méthyle comme indicateur. Ce dosage est, d'ailleurs, identique au dosage final de la Pharmacopée Helvétique, à cela près qu'il utilise le rouge de méthyle au lieu de l'iodéosine.

Enfin, tout récemment, Magendie, après avoir accusé la méthode du Codex de certaines inexactitudes que nous étudierons dans le chapitre suivant, à mis au point, sur les conseils du Professeur Denigès lui-même, une méthode colorimétrique de dosage de la morphine dans les préparations opiacées du Codex, méthode basée sur la réaction oxycatalytique découverte par Denigès en 1910.

L'adaptation de cette réaction colorée, pour en faire un procédé de dosage a nécessité de la part de Magendie de patientes recherches. La difficulté essentielle d'une mise au point délicate était due à la coloration souvent très intense des produits à essayer. En poursuivant ses travaux, Magendie remarqua que « les préparations opiacées donnent la réaction de Denigès d'autant plus lentement, et la conservent d'autant plus longtemps qu'elles sont primitivement plus colorées par elles-mêmes ». Aussi était-il impossible, dans ces conditions, de doser colorimétriquement par comparaison avec une solution titrée de morphine, ces différentes préparations, même après dilution, et cela, du fait :

1° De la coloration du milieu ;

2° De la rapidité de croissance ou de décroissance très variable de la teinte rose obtenue par l'action des réactifs sur les divers échantillons des produits.

Il ne restait à l'auteur que la ressource d'essayer une décoloration des milieux à analyser. Après avoir utilisé

dans ce but plusieurs déféquants : acétate de zinc, sulfate et acétate mercurique, noir animal, qui tous fixèrent ou entraînèrent une proportion variable, mais relativement appréciable de morphine, Magendie en fut réduit à adopter une méthode mixte basée sur une décoloration non pas complète, mais seulement partielle des liquides à examiner et sur leur comparaison avec des solutions titrées, comparaison alors rendue possible par un système de « coloration compensée ». Après de nombreux tâtonnements, l'agent de décoloration adopté fut la chaux hydratée, à cause de sa double propriété de décolorant et de dissolvant de la morphine, cela garantissant de pertes en alcaloïde ; la comparaison pouvait être faite alors, entre les préparations opiacées ainsi partiellement décolorées et les solutions titrées de morphine incolores en utilisant un bloc compensateur de Walpole.

Il faut, en outre, signaler une modification apportée par Magendie à la technique primitive de la réaction de Denigès, modification de détail, certes, mais dont l'expérience lui avait montré tout l'intérêt : en remplaçant la solution aqueuse neutre de sulfate de cuivre, qui sert de catalyseur, par un mélange à parties égales de cette solution avec de l'acide chlorhydrique pur, il remarqua que la sensibilité de la réaction colorée était beaucoup plus grande et que la teinte rose finale obtenue était nettement plus intense que par l'emploi de la technique originale.

D'ailleurs, il ne semble pas que ce soit l'acide chlorhydrique libre qui favorise ainsi la réaction, mais bien plutôt le chlorure d'ammonium formé par addition ul-

térieure d'ammoniaque, car un résultat identique est obtenu en ajoutant à la place d'acide chlorhydrique une faible pincée de chlorure d'ammonium.

Nous reviendrons, dans le chapitre suivant, sur les opinions formulées par Magendie au cours de son travail, contre le procédé du Codex ; ce sont ses critiques décisives qui nous ont amené à étudier le plus soigneusement possible la méthode de dosage de la morphine adoptée par la Pharmacopée Française.

CHAPITRE II

Dans ce chapitre, nous exposerons la technique des méthodes de dosage de la morphine dans l'opium, d'après les Pharmacopées Française, Britannique, Belge, Helvétique et Allemande; nous mentionnerons les principales critiques d'ordre général qui leur ont été adressées; nous insisterons à dessein sur les objections formulées contre le procédé du Codex Français en vue de le perfectionner, nous rappellerons ses avantages et justifierons la préférence que nous lui reconnaissons sur les méthodes officielles étrangères précitées, enfin nous exposerons l'intéressant travail de Leclère, qui apporte à son étude une contribution heureuse.

Pharmacopée Française

La méthode de dosage de la morphine dans l'opium rendue officielle en France par le décret présidentiel du 17 juillet 1908, est le résultat des travaux de la Société de Pharmacie de Paris ; on la doit notamment aux étu-

des d'une commission spéciale, dont Portes était le rapporteur, et qui était composée de Portes, Langlois, Planchon et Lafay ; ces travaux datent de 1903. A la même époque (1903), Léger fit connaître un autre procédé de dosage dit « à l'ammoniaque », auquel les recherches ultérieures de Petit firent préférer celui de la commission du Codex, reconnu légal cinq ans plus tard.

Les indications qui serviront de base à nos recherches sont les suivantes, données par la Pharmacopée Française :

DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIMUM

« Prélevez un échantillon moyen d'opium du poids de 15 à 20 grammes. Coupez cet opium en tranches minces et faites le sécher à l'étuve à la température de $+ 60^{\circ}$. Réduisez-le en poudre en suivant les indications mentionnées pour la poudre d'opium.

Prenez 7 gr. 50 de poudre d'opium séchée à $+ 60^{\circ}$ et 3 grammes de chaux éteinte finement pulvérisée ; mélangez les deux poudres au mortier, ajoutez 25 cc³ d'eau distillée et formez avec le tout une bouillie homogène ; ajoutez ensuite, en deux fois, 50 ccm³ d'eau distillée. Introduisez le mélange dans un flacon de 125 cc³, bouchant à l'émeri, agitez sans secouer de façon à éviter la mousse.

Après deux heures pendant lesquelles vous agiterez fréquemment, jetez le tout sur un filtre plissé, formé d'un disque de papier de 14 cms de diamètre, filtre pla-

cé dans un entonnoir, recouvert d'une plaque de verre et disposé au-dessus d'une éprouvette à pied.

Quand tout le liquide se sera écoulé, prélevez-en exactement 52 ccm³ que vous introduirez dans un vase à précipiter de 125 ccm³, dont l'ouverture rodée pourra être recouverte entièrement par un disque de verre également rodé ; ajoutez 15 ccm³ d'éther officinal, agitez avec une baguette de verre, de façon à saturer le liquide d'éther. Ajoutez un gramme de chlorure d'ammonium pur, et, après dissolution, agitez en frottant les parois du vase à l'aide d'une baguette. Quand il se sera formé un notable précipité cristallin de morphine, retirez la baguette, couvrez le vase et abandonnez au repos pendant vingt-quatre heures, après lesquelles la morphine se sera déposée.

Dans un entonnoir de 5 cms de diamètre, placez l'un dans l'autre deux filtres exactement de même poids, filtres formés de disques de papier pliés en quatre et disposés de façon à ce que la surface du filtre intérieur, où le papier est triple, se superpose à la surface du filtre extérieur, où le papier est simple. Mouillez régulièrement l'ensemble des deux papiers avec de l'eau distillée. Décantez sur ce filtre, préalablement desséché, d'abord l'éther ; ajoutez au liquide resté dans le vase à précipiter 15 autres centimètres cubes d'éther, agitez, laissez déposer. Décantez sur le filtre ce nouvel éther, puis le liquide aqueux jaune brun presque limpide.

Versez, sur les cristaux de morphine restés dans le vase à précipiter, 8 ccm³ d'eau saturée à la fois de morphine et d'éther ; agitez et jetez le tout sur le filtre. Recueillez à part le liquide provenant de cette seconde fil-

tration. En le versant à nouveau dans le vase à précipiter et en agitant, vous ferez passer toute la morphine sur le filtre. Lavez à l'eau morphinée et éthérée jusqu'à ce que l'eau de lavage cesse de troubler la solution acide d'azotate d'argent.

Portez l'entonnoir, muni des deux filtres, dans une étuve chauffée à $+ 100^{\circ}$. Quand la dessiccation sera complète, ce qui demande environ deux heures, lavez les cristaux, après refroidissement, à trois reprises avec, chaque fois, 8 cm^3 de benzine. Reportez l'entonnoir et les filtres dans l'étuve à $+ 100^{\circ}$. Après dessiccation complète, laissez refroidir dans l'exsiccateur, séparez le filtre intérieur du filtre extérieur et pesez en vous servant de ce dernier pour équilibrer le premier, qui contient la morphine.

Vous devrez obtenir au moins 0 gr. 50 et au plus 0 gr. 55 de morphine, correspondant à une teneur de 10 à 11 % de l'opium desséché à $+ 60^{\circ}$. »

La reconnaissance officielle de cette méthode a suscité bien des polémiques, certains auteurs ont simplement critiqué le procédé, d'autres ont fait mieux, et l'ont complété, quelques-uns ont voulu en faire ressortir les avantages et en signaler les défauts, et, pour cela, ont étudié avec soin les techniques des Pharmacopées étrangères; s'appliquant à une classe de produits groupés dans le tableau B, ces recherches nous ont paru dignes de fixer l'attention et nous avons estimé qu'une étude comparée de la méthode de dosage de la morphine de la Pharmacopée Française avec les méthodes des Pharmacopées Britannique, Belge, Helvétique et Allemande ne manquerait pas d'intérêt, une telle série de travaux

nous permettant d'apprécier la valeur de chacune d'elles et nous éclairant sur la préférence que nous devons accorder dans la suite, soit aux procédés dits « à la chaux », soit aux procédés dits « à l'eau ».

Avant de donner les résultats de nos essais personnels comparatifs, il nous semble indispensable d'exposer ici les techniques des différentes méthodes officielles étrangères précédemment citées.

Pharmacopée Britannique

DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIMUM

Opium desséché à 212° F (100° C) : 14 gr. ;

Hydroxyde de calcium fraîchement préparé : 6 gr. ;

Chlorure d'ammonium : 4 gr. ;

Alcool (90 %)

Ether

Eau distillée

de chaque une quantité suffisante.

Triturez ensemble l'opium, l'hydroxyde de calcium et 40 cc³ d'eau dans un mortier jusqu'à obtention d'un mélange homogène ; ajoutez 100 cm³ d'eau et remuez de temps en temps pendant une demi-heure. Filtrez le mélange sur filtre plissé, de 10 cms de diamètre environ, dans une bouteille à large goulot d'une capacité de 300 cc³ environ et marquée exactement à 104 cm³ jusqu'à ce que le filtrat atteigne cette marque. Au liquide filtré (représentant 10 gr. d'opium), ajoutez 10 cc³ d'alcool (90 %) et 50 cc³ d'éther ; agitez le mélange, ajoutez le chlorure d'ammonium, remuez bien et fréquemment

pendant une demi-heure, laissez de côté pendant 12 heures pour que la morphine se sépare. Equilibrez deux petits filtres ; placez-les l'un dans l'autre dans un petit entonnoir de façon que la feuille triple du filtre interne soit superposée à la feuille simple du filtre externe ; mouillez-les avec de l'éther ; enlevez la couche éthérée du liquide dans la bouteille aussi complètement que possible, avec une petite pipette, en transférant de nouveau la couche éthérée, au moyen de la pipette, sur le filtre ; lavez le filtre avec un total de 10 cc³ d'éther ajouté lentement et par portions. Laissez le filtre se sécher à l'air et versez dessus le contenu de la bouteille par portions, de façon à transférer la morphine granulée cristalline aussi complètement que possible sur le filtre. Quand tout le liquide a passé, lavez la morphine restant dans la bouteille avec de l'eau morphinée jusqu'à ce que tout ait été enlevé. Lavez les cristaux avec de l'eau morphinée jusqu'à ce que les eaux de lavage soient incolores ; laissez le filtre s'égoutter et séchez-le, à une température entre 131° et 140° F (55° et 60° C), enfin à 230° F (110° C) pendant deux heures. Pesez les cristaux dans le filtre interne, en contrebalançant avec le filtre externe. Prenez 0.5 gramme des cristaux et titrez avec une solution volumétrique déci-normale d'acide sulfurique, jusqu'à ce que le liquide, après ébullition, rougisse légèrement le papier bleu de tournesol. 1 cc³ de cette solution volumétrique représente 0.0285 gramme de morphine pure et anhydre. Le poids de morphine pure anhydre donné par le titrage, plus 0.104 gramme (représentant la perte moyenne de morphine durant l'opération), doit faire un total de 1 gr., c'est-à-dire un

total de pas moins de 0.95 gramme et pas plus de 1.05 gramme, correspondant à environ 10 % de morphine anhydre dans l'opium pulvérisé sec.

Pharmacopée Belge

DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIUM

Triturez dans un petit mortier, 6 grs d'opium desséché (à 60°), et pulvérisé avec 6 grs d'eau ; transvasez dans un petit matras taré et, par des lavages répétés à l'eau, faites y passer la totalité de l'opium ; ajoutez de l'eau de manière à obtenir un poids total de 54 grs. Laissez macérer pendant une heure tout en agitant fréquemment. Verser le mélange sur un filtre plissé de 10 cms de diamètre. Prenez 42 grs du filtrat, ajoutez-y 2 grs de solution normale d'ammoniaque, mélangez prudemment sans secousse, versez immédiatement sur un filtre plissé de 10 cms de diamètre. Recueillez 36 grs du filtrat dans un petit matras desséché et exactement pesé, mêlez-y 10 cc³ d'éther acétique bien neutre, puis 4 grs de solution normale d'ammoniaque. Bouchez, agitez fortement pendant 10 minutes, ajoutez encore 10 cc³ d'éther acétique pour faire disparaître l'émulsion. Décantez aussi exactement que possible, la couche éthérée sur un filtre non plissé de 8 cms de diamètre, ajoutez au liquide restant 10 cc³ d'éther acétique, agitez légèrement et décantez à nouveau. Versez sur le filtre le contenu du matras sans détacher les cristaux qui adhèrent aux parois du vase et lavez le matras à deux reprises au moyen de 5 grs d'eau saturée d'éther acétique que vous versez en-

suite sur le filtre. Le matras et le filtre étant bien égouttés, desséchez-les à 100°. Faites passer la poudre cristalline du filtre dans le petit vase, continuez la dessiccation jusqu'à poids constant et pesez.

Pharmacopée Helvétique

DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIMUM

Triturez 6 gr. d'opium pulvérisé avec 6 gr. d'eau en une bouillie homogène que vous introduisez dans un petit matras taré ; ajoutez de l'eau jusqu'à ce que le contenu du matras ait un poids total de 54 gr. Laissez en contact pendant une demi-heure, en agitant fréquemment, puis filtrez sur un filtre plissé sec de 10 cms de diamètre. A 38 gr. de la liqueur filtrée, ajoutez 2 gr. d'un mélange de 17 gr. d'ammoniaque et de 38 gr. d'eau, mélangez en balançant le matras (évitiez d'agiter par secousses) et filtrez immédiatement sur un filtre plissé sec de 10 cms de diamètre. Mélangez dans un petit matras 36 gr. du liquide filtré avec 10 cm³ d'éther, ajoutez peu à peu, en balançant continuellement le matras, 4 gr. de la solution diluée d'ammoniaque indiquée plus haut, bouchez le matras et agitez vivement pendant 10 minutes. Pour séparer l'émulsion ainsi obtenue, ajoutez 10 cm³ d'éther, laissez reposer pendant une demi-heure, décantez, après avoir agité doucement, la couche éthérée aussi complètement que possible sur un filtre lisse de 8 cms de diamètre. Ajoutez encore une fois 10 cm³ d'éther et décantez de nouveau. Versez sur le filtre le contenu du matras ainsi que la faible couche éthérée qui y est restée, sans tenir compte des cristaux qui pour-

raient adhérer aux parois, et rincez matras et filtre à deux reprises avec 5 ccm³ d'eau saturée d'éther. Laissez égoutter complètement matras et filtre, puis séchez-les à 100°. Introduisez le contenu du filtre dans le matras, dissolvez les cristaux contenus dans le filtre et dans le matras dans 25 ccm³ d'acide chlorhydrique déci-normal. Introduisez la solution chlorhydrique dans un ballon gradué de 100 cc³, rincez soigneusement le filtre et le matras avec de l'eau et complétez la solution à 100 ccm³. Introduisez 50 ccm³ de cette solution dans un flacon de verre incolore, bouché à l'émeri, d'une contenance de 200 ccm³, ajoutez 50 ccm³ d'eau et une quantité suffisante d'éther pour qu'il forme une couche de 1ccm. d'épaisseur environ. Ajoutez 5 gouttes d'éosine iodée, puis, par portions successives, en agitant vivement chaque fois, de la soude caustique déci-normale jusqu'à ce que la couche aqueuse ait pris une coloration rouge pâle. Il ne faudra employer pour cela ni plus de 5 ccm³ ni moins de 4 ccm³ de soude déci-normale, quantités qui correspondent à 10-12 % de morphine anhydre dans l'opium pulvérisé (1 ccm³ d'acide chlorhydrique déci-normal = 28 mmgr. 5 de morphine anhydre). Les 50 ccm³ de la solution chlorhydrique aqueuse qui n'ont pas été employés devront donner les réactions du chlorhydrate de morphine.

Pharmacopée Allemande

DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIUM

On triture 7 gr. d'opium moyennement pulvérisé avec

7 gr. d'eau, on l'agite dans un matras avec de l'eau et on ajoute de l'eau de façon à avoir 63 gr. On laisse reposer une heure en agitant souvent ; on filtre à travers un filtre à plis sec de 10 ccms de diamètre et on ajoute à 42 gr. du filtrat (= 4,88 gr. d'opium), sans agiter, 2cc³ d'un mélange de 17 gr. d'ammoniaque et de 83 gr. d'eau et on filtre aussitôt à travers un filtre à plis, de 10 ccms de diamètre ; 36 gr. de filtrat (= 4 gr. d'opium) sont mis dans un matras avec 10 cc³ d'éther acétique et avec 5 cc³ du mélange de 17 gr. d'ammoniaque et 83 gr. d'eau. On ferme le matras, on agite 10 minutes, on ajoute encore 20 cc³ d'éther acétique, on agite légèrement et on laisse reposer un quart d'heure. On décante le mieux possible la couche d'éther acétique sur un filtre plat de 8 ccms de diamètre, et on ajoute au liquide restant dans le matras de nouveau 10 cc³ d'éther acétique, on agite un moment et on décante de nouveau la couche éthérée sur le filtre. Après séparation de la couche éthérée, on verse la solution aqueuse, sans s'occuper des cristaux restant sur les parois du matras, sur le filtre, et on lave celui-ci trois fois avec 5cc³ d'eau saturée d'éther. Après que le matras est bien lavé et que le filtre est sec, on met les deux à l'étuve à 100°, on dissout les cristaux de morphine dans 25 ccm³ d'acide chlorhydrique décimormal, on verse la solution dans un ballon jaugé de 100 cc³, on lave soigneusement avec de l'eau le filtre, le matras et le bouchon, et on porte à 100 cc³. On mesure 50 cc³ de la solution (= 2 gr. d'opium) dans un flacon d'environ 200 cc³ en verre blanc et on ajoute environ 50 cc³ d'eau et de l'éther de façon que la couche atteigne 1 ccm. de hauteur. Après addition de 10 gouttes de so-

lution d'iodéosine, on verse une solution de potasse déci-normale, en agitant vivement après chaque addition jusqu'à ce que la couche aqueuse inférieure ait pris une couleur rose pâle. On doit employer pour cela au plus 4 cc³ 1 de potasse déci-normale, de façon que 8 cc³ 4 d'acide chlorhydrique déci-normal soient employés pour saturer la morphine, ce qui correspond à une teneur de 12 % de morphine (1 cc³ d'acide chlorhydrique déci-normal = 0,2852 de morphine en employant l'iodéosine comme indicateur).

Le liquide qui n'a pas servi pour le titrage doit donner les réactions d'identité du chlorhydrate de morphine.

Ammoniaque : contient 10 % d' N H^3 ;

Iodéosine : solution à 1 p. 500 d'alcool à 90°.

Critique générale de ces divers procédés

Les méthodes des Pharmacopées Française, Britannique, Belge, Helvétique et Allemande étant exposées, nous essaierons de déterminer à laquelle nous devons accorder la préférence ; pour nous y aider, nous ferons une revue rapide des principaux travaux publiés sur chacune d'elles et nous insisterons à dessein sur ceux qui concernent le procédé du Codex Français.

Dès après la parution de notre formulaire officiel légal, Carles signalait une modification au procédé officiel. La morphine amenée à l'état de morphinate de chaux ainsi que le prescrivait le Codex, était transformée en oxalate par un excès d'acide oxalique. L'oxalate obtenu était ensuite décomposé au moyen de carbonate

de soude pur. La morphine obtenue après avoir été abandonnée pendant 48 heures à la cristallisation était recueillie sur un double filtre, lavée d'abord à l'eau saturée à la fois d'éther et de morphine, puis à l'alcool, ensuite à l'alcool-éther (liqueur d'Hoffmann), et enfin à l'éther. Après dessiccation du filtre dans une capsule au bain-marie, une pesée terminait l'opération. De cette méthode, nous dirons seulement qu'elle n'est ni plus simple, ni plus rapide, ni plus pratique que celle du Codex : elle comporte en effet une précipitation et une filtration de plus, ainsi qu'un repos de 48 heures au lieu de 24 heures ; d'ailleurs les résultats qu'elle permet d'obtenir ne sont pas supérieurs.

Dulière trouve le procédé du Codex Français « alambiqué à plaisir » et il ne dissimule pas sa préférence en faveur du procédé de la Pharmacopée Néerlandaise.

Collard, au contraire, est d'avis que celui-ci ne comporte par rapport à notre procédé officiel, que des complications inutiles.

Quelques chimistes se sont plus particulièrement occupés de l'état de siccité de la poudre d'opium, et ils ont montré le rôle important que joue le degré d'humidité de la drogue dans l'exactitude des résultats obtenus, par l'application au dosage de la morphine de la technique de notre Codex.

Ainsi, Mme Marcelet affirme que la poudre d'opium maintenue à $+ 60^{\circ}$ perd de l'eau pendant cinq jours, et cela, de la façon suivante : la majeure partie de l'eau s'évapore dans les douze premières heures ; à partir de soixante heures de dessiccation, la perte de poids de l'opium est très faible ; enfin, ce poids ne devient constant qu'après cent vingt-deux heures. La teneur en

morphine variant avec le degré d'humidité de l'opium, l'auteur conclut que le dosage de cet alcaloïde ne devrait être effectué que lorsque la drogue ne perd plus de poids après dessiccation à 60° ; ainsi les résultats obtenus par la méthode du Codex, s'ils n'étaient rigoureusement exacts, seraient du moins plus constants.

Collard observe que quelque que soit la durée pendant laquelle une poudre d'opium reste à une température de 60° elle retient de l'eau ; maintenue pendant vingt-quatre heures à 60°, elle abandonne la majeure partie de son eau, mais, portée ensuite à 100°, elle perd encore 2,48 % de son poids.

En 1910 et 1911, *Debourdeaux* a publié une série de travaux extrêmement importants sur le dosage de la morphine dans l'opium et les préparations opiacées. Ses recherches ont surtout mis en évidence qu'un opium simplement épuisé par l'eau, cède à ce solvant une quantité de morphine inférieure de 40 % environ (de la teneur totale) à celle que ce même opium céderait à l'eau, s'il avait été additionné de chaux éteinte : la chaux déplaçant en effet la morphine des combinaisons insolubles et permettant sa dissolution à l'état de morphinate de chaux.

Notons que, déjà en 1905, *A. Petit* obtint le premier des résultats très sensiblement voisins, lorsqu'il effectua les premiers essais de dosages comparatifs de morphine dans l'opium, d'une part avec la méthode de la Société de Pharmacie de Paris, devenue depuis lors la méthode du Codex Français de 1908, et, d'autre part, avec la méthode de Léger, l'une des premières méthodes dans lesquelles l'épuisement de l'opium était fait seulement par l'eau.

Collard, dans une étude critique très approfondie de la méthode de la Pharmacopée Française, établit que les manipulations de la technique adoptée officiellement n'offrent pas de grandes difficultés dans la pratique et qu'en opérant avec soin, les résultats qu'elle fournit sont concordants et exacts. Il commente de la façon suivante les prescriptions opératoires imposées par le Codex :

« Avant de filtrer le liquide contenant la chaux, il est bon de laisser celle-ci se déposer au fond du flacon, car elle ralentit la filtration en colmatant le filtre et le liquide filtré restant plus longtemps au contact de l'air, il se forme du carbonate de chaux qui fausse les résultats. *Ceci est général pour tous les procédés à la chaux* ».

« Une autre remarque est générale et s'applique à tous les procédés de dosage : il faut employer des filtres ayant les dimensions indiquées par la Pharmacopée. En effet, des filtres plus grands absorberaient trop de liquide, et, avec certains opiums, il serait impossible de recueillir les quantités voulues de filtrat.

« Lorsque après l'addition d'éther et de chlorure d'ammonium on frotte les parois du verre avec un agitateur, on assiste à une précipitation instantanée de la morphine, aux points frottés, analogue à celle qui se produit dans la précipitation du phosphate ammoniaco-magnésien.

« De l'éther s'évapore toujours pendant la précipitation de la morphine. Avec un vase à bords rodés, bien fait, et un couvercle bien rodé, la perte d'éther n'est pas telle que le liquide ne reste pas saturé d'éther, ce qui est suffisant.

« Il faut bien laisser se séparer la couche étherée ; lorsqu'on l'a décanté, il faut laisser les filtres se dessécher. Le temps ainsi perdu est largement compensé par la rapidité plus grande de la filtration.

« Le lavage par la benzine a pour but de dissoudre la narcotine : 100 p. de C^6H^6 dissolvent 4 p. 416 de narcotine tandis qu'il faut 3 p. 450 de C^6H^6 pour dissoudre 1 p. de morphine.

« Il faut éviter de dépasser 100° pendant la dessiccation ; celle-ci, d'ailleurs, demande relativement peu de temps, l'évaporation d'un liquide aqueux saturé d'éther, puis de benzine, étant rapide à 100° .

« La morphine obtenue est de la morphine cristallisée contenant une molécule d'eau ; son poids moléculaire est 303. Si la dessiccation se fait à 110° , la morphine devient anhydre et a un poids moléculaire de 285. La morphine cristallisée perd donc à 110° 5,94 % de son poids ; 100 gr. de morphine cristallisée, à une molécule d'eau, correspondent donc à 94 gr. 06 de morphine anhydre. J'ai, plusieurs fois, desséché à 110° la morphine, préalablement desséchée à 100° ; j'ai toujours constaté que la perte était très voisine du chiffre théorique 5,94 %. Farr et Wright en étudiant le procédé anglais, ont obtenu les mêmes résultats ; de son côté, de Bournonville a fait les mêmes constatations sur de la morphine obtenue par le procédé belge ».

Après ces judicieuses remarques sur le procédé de dosage de la morphine de notre Codex, Collard a formulé diverses assertions visant les méthodes des autres pharmacopées, et cela, parce que « après avoir exposé les procédés officiels de titrage de la morphine, il con-

vient d'indiquer celui qui paraît donner les meilleurs résultats et être le plus facilement exécutable par les pharmaciens ».

« Il importe tout d'abord de rejeter absolument le procédé de la Pharmacopée italienne, qui est d'une exécution très longue, qui occasionne une dépense beaucoup trop élevée et par l'emploi duquel on n'obtient qu'une morphine très impure. L'action prolongée de la chaleur sur les différents liquides contenant les substances extraites, occasionne vraisemblablement dans la constitution des corps dissous, des modifications sur la nature et l'importance desquelles on est bien loin d'être fixé. N'étant pas pratique, le procédé italien répond d'autant moins aux conditions nécessaires pour être conseillé, que, dans leur ensemble, les autres procédés officiels donnent des résultats plus rapides et plus surs.

« De même, il n'y a pas lieu de recommander le procédé de la Pharmacopée des Etats-Unis, bien qu'il permette d'obtenir toute la morphine qui peut se dissoudre dans l'eau; il a l'inconvénient de demander beaucoup de temps. La morphine obtenue est relativement impure mais, par la correction qu'indique ce formulaire, on obtient des résultats concordants.

« Les procédés à la chaux donnent toute la morphine contenue dans l'opium ; les procédés à l'eau seule ne donnent que la morphine soluble ; en comparant les résultats obtenus en partant d'un même opium, j'ai constaté que, pour ce dernier groupe, les chiffres trouvés sont d'environ un quart plus faibles que pour ceux du premier.

« Ces deux groupes se subdivisent en procédés pon-

déraux et en procédés tétrimétriques. Chacun d'eux a ses partisans. Je préfère les méthodes pondérales: elles ne demandent pas plus de temps que les autres, même lorsqu'on opère en série (ce que ne font jamais les pharmaciens) le temps nécessaire pour une pesée n'étant pas plus long que celui employé à un titrage volumétrique; en outre, il est plus facile de peser la morphine obtenue que de l'estimer par une solution titrée. Un inconvénient de l'emploi des liqueurs titrées est la couleur des solutions dans lesquelles se trouve la morphine; il en résulte des virages peu nets, quel que soit l'indicateur prescrit par les Pharmacopées.

« Les méthodes volumétriques donnent des résultats inférieurs aux méthodes pondérales; elles admettent, en effet, que le poids moléculaire de la morphine est 285, tandis que, dans les méthodes pondérales, on obtient la morphine avec une molécule d'eau, dont le poids moléculaire est 303.

« Je préfère donc employer le procédé français pour doser la morphine totale d'un opium, et le procédé chilien ou autrichien pour la morphine soluble.

C'est en parlant de cette étude modèle de Collard que Monsieur le Professeur Astruc écrivait qu'ainsi avait été « surabondamment démontré combien le *procédé français est préférable à tout autre pour le dosage de la morphine totale* ».

Cependant, depuis 1913, date de la publication de ces intéressantes observations, plusieurs travaux importants se sont occupés de la même question.

Nous citerons tout d'abord de Jarvis l'« Etude comparée de la préparation et du dosage des teintures

héroïques d'après les diverses pharmacopées ». L'auteur conclut que dans le cas du dosage de la morphine dans la teinture d'opium il faut préférer la méthode officielle Belge comme étant la plus simple, la plus rapide et en même temps plus à la portée du pharmacien. Cette assertion, semble-t-il, est en opposition avec les affirmations de Collard, mais en apparence seulement ; notons que *Jarvis* s'est borné à envisager la question pour la *teinture* d'opium alors que *Collard* formule ses conclusions pour la *poudre* d'opium ; or ces deux cas sont bien différents : les principes contenus dans la teinture d'opium étant éminemment solubles dans l'eau, puisque l'addition de ce liquide ne trouble pas la teinture d'opium du Codex Français, il est tout à fait logique que dans ce cas particulier, procédé à l'eau de la pharmacopée belge et procédé à la chaux de la pharmacopée française donnent les mêmes résultats. D'ailleurs, malgré l'opium de *Jarvis*, même lorsqu'il s'agit de la teinture d'opium, nous donnons personnellement la préférence à la technique du Codex Français contre celle de la Pharmacopée Belge pour les raisons que nous exposerons dans le chapitre suivant :

En 1925, dans le compte rendu des essais qu'ils avaient entrepris, en vue de mettre au point une méthode de dosage des alcaloïdes totaux de l'opium, Barthe et Dufilho ont longuement développé les détails de leur technique et en ont justifié l'emploi minutieux afin « d'éviter aux chimistes qui seraient amenés à entreprendre des travaux similaires sur les alcaloïdes de l'opium, les nombreux écueils qui nous ont retenu très

longtemps ». Dans cet exposé les auteurs ont fourni sur le procédé du Codex des précisions très utiles.

Ils rappellent que l'emploi des dissolvants neutres pour le dosage de la morphine dans l'opium n'est pas recommandable, car « ces dissolvants solubilisent d'une façon très inégale les divers alcaloïdes de l'opium, et, ce qui est plus grave entraînent avec eux une telle quantité d'impuretés, qu'en fin de dosage on obtient par évaporation de ces solutions complexes un résidu noirâtre qu'il est indispensable de purifier par transformation des alcaloïdes en sels solubles. Ces sels peuvent être obtenus soit au moyen d'acide chlorhydrique, soit au moyen d'acide acétique. Or nous avons remarqué que le traitement des chlorhydrates d'alcaloïdes par une base alcaline ne libérait pas intégralement les alcaloïdes, car ces derniers sont éminemment solubles, même en milieu aqueux, dans une solution de chlorure alcalin ou de chlorure d'ammonium. C'est ainsi que, par agitation énergique, une solution chloroformique, benzénique, sulfocarbonée, etc. d'alcaloïdes de l'opium, cède à l'eau chlorurée sodique la plus grande partie de ses alcaloïdes. Tout se passe comme s'il se formait un composé d'addition chloruro-chlorhydraté. Les solutions d'acétates alcalins dissolvent infiniment moins les alcaloïdes que les solutions de chlorures alcalins ».

Cependant, Barthe et Dufilho insistent sur les avantages que l'on retire de l'emploi de l'éther qui tient en *suspension* la morphine précipitée et en *dissolution*, d'une part la narcotique libre ou libérée par l'ammoniaque et d'autre part les substances huileuses renfermées dans l'opium et non saponifiées par l'ammonia-

qué. A un autre point de vue, l'éther favorise la formation lente de volumineux cristaux de morphine, évitant ainsi une agglomération de morphine amorphe.

Des travaux de ces deux chimistes, il ressort nettement que le procédé de dosage de la morphine dans l'opium adopté par l'édition de 1908 du Codex est bien le « procédé de choix ».

Mais deux ans après, au cours des recherches qu'il avait effectuées dans le même but, recherches que nous avons résumées dans le chapitre premier, Magendie formule de sévères critiques à l'adresse de la méthode de notre Pharmacopée, il l'accuse de donner des résultats inconstants et inexacts; afin de justifier ses affirmations, il fait l'expérience suivante:

« On pèse, dit-il, cinquante centigrammes de morphine anhydre, on les dissout dans 50 cc.³ d'eau saturée de chaux en présence d'un excès de chaux. On filtre (filtrat A). On mesure 40 cc.³ du filtrat A que l'on traite par 0 gr. 80 de chlorure d'ammonium et l'on continue l'opération suivant la technique du Codex. On recueille le précipité de morphine au bout de 24 heures et on conserve le liquide d'épuisement (filtrat B). On lave le précipité, on le dessèche et on le pèse. On trouve toujours un poids *P* de morphine inférieur à celui que l'on devrait trouver, c'est-à-dire quarante centigrammes ».

Magendie ajoute: « Dans le procédé du Codex, tout va bien jusqu'au moment de la précipitation de la morphine par le chlorure d'ammonium. L'eau saturée de chaux entraîne la totalité de l'alcaloïde, puisque nous utilisons ce procédé dans le dosage colorimétrique; si

donc il y a perte de morphine, c'est que le chlorhydrate d'ammoniaque n'aura pas insolubilisé entièrement cet alcaloïde ou, ce qui revient au même, qu'une portion aura été entraînée dans le filtrat après la précipitation. Pour nous en rendre compte, il suffit de faire la réaction colorée de Denigès sur le filtrat. Elle est nettement positive et l'on peut même doser colorimétriquement, au bloc de Walpole, la quantité de morphine non insolubilisée. On constate que cette différence est égale, à très peu de chose près, à la différence entre le résultat du dosage pondéral et le résultat du dosage colorimétrique. »

Ce qui l'amène à conclure que « dans la majorité des cas l'extrait et la poudre d'opium titrent jusqu'à $\frac{1}{4}$ et $\frac{1}{5}$ de morphine en trop ».

Ces accusations sont évidemment graves, d'autant plus qu'elles tranchent violemment avec l'ensemble des observations précédentes, résumées dans les conclusions de Barthe et de Dufilho que nous avons rappelées; elles nous ont semblé exagérées et nous avons voulu à leur sujet nous former une opinion.

Nos nombreux essais personnels, qui seront exposés dans le dernier chapitre, nous permettent dès maintenant de soutenir que la vérité se trouve entre les deux thèses extrêmes soutenues d'une part par Collard et Dufilho et d'autre part par Magendie; aussi partageons-nous l'avis émis avant eux par Leclère en 1913, dans une étude très sérieuse de la question; le travail original qu'il a publié sur ce sujet devrait à notre avis servir de pivot à toute étude de dosage de la morphine; étant donné son importance capitale, nous le reproduisons intégralement ici:

***Note sur le dosage de la morphine
par le procédé du Codex***

« La méthode d'analyse préconisée par le Codex de 1908 pour le dosage de la morphine dans les préparations opiacées officinales repose sur la propriété que possède la morphine d'être soluble dans les alcalis fixes et insoluble dans l'ammoniaque.

« Si donc, on traite une de ces préparations par de la chaux en présence d'eau, et que, dans le liquide filtré, on ajoute du chlorhydrate d'ammoniaque, la double décomposition, substituant de l'ammoniaque libre à de la chaux libre, provoque la précipitation de l'alcaloïde qu'on recueille sur un double filtre (filtres équilibrés).

« La précipitation s'opère uniformément sur les $\frac{2}{3}$ de la prise d'essai augmentés de 2 ccm.³ pour tenir compte du volume des substances entrées en solution. Le volume initial du liquide était de 75 ccm.³, on opère donc sur 52 ccm.³ de filtrat.

« Or la morphine n'est pas absolument insoluble dans l'eau (surtout en présence d'ammoniaque). C'est pourquoi le Codex prescrit de laver la morphine précipitée avec de l'eau saturée de morphine et d'éther. Mais, il reste une lacune dans la technique indiquée: le liquide, au sein duquel la morphine a cristallisé, en est évidemment saturé et ce qui reste en solution cause une erreur constante dans la pesée puisque, nous l'avons déjà dit, le volume du liquide finalement soumis à la précipitation est constamment de 52 cc³.

« Nous nous sommes proposés de montrer tout d'abord que l'erreur existe, qu'elle est appréciable et

nous avons essayé d'indiquer comment il est possible, sans compliquer la technique, de rétablir la rigoureuse exactitude des résultats.

« Il n'est pas bon, *à priori*, de peser une certaine quantité de morphine, ou de l'un de ses sels, et de chercher ensuite quel est le rendement analytique, car une discordance entre le résultat trouvé et le résultat calculé peut être imputable tout aussi bien à une impureté du produit qu'à un défaut de méthode.

« Nous avons donc préparé une solution arbitraire de chlorhydrate de morphine, puis nous y avons dosé la morphine dans des volumes connus ayant entre eux des rapports simples. Les quantités prélevées ont été introduites dans les flacons contenant déjà la chaux et 10 cm³ d'eau distillée. Le volume total habituel de 75 cm³ a été parfait avec de l'eau distillée.

« Les titrages ont été exécutés sur 50 cm³ et non sur 52 cm³, car il est évident qu'ici l'augmentation de volume due à la solubilisation de la chaux est négligeable.

« Nous avons opéré successivement avec 20 cm³, 30 cm³, 40 cm³ de solution de morphine. Quelle que soit la teneur en alcaloïde de cette solution, on aurait dû trouver, s'il n'y avait pas eu de cause d'erreur des chiffres proportionnels aux nombres 2, 3 et 4. Au lieu de cela, voici quels résultats ont été obtenus :

1° Avec 20 cm³ de solution type on isole 63 mmgr. 5 de morphine.

2° — 30 cm³ — — 110 mmgr. 5

3° — 40 cm³ — — 157 mmgr. 5

La morphine a été lavée à la benzine comme le recommande le Codex. Le rendement paraît donc augmenter au fur et à mesure que la quantité d'alcaloïde augmente elle-même. Or si l'on se place dans l'hypothèse que toute la morphine n'est pas précipitée, il est aisé de calculer quelle quantité S est restée en solution dans les 50 cm³ d'eaux-mères.

En effet, soit P la quantité de morphine réellement contenue dans les *deux tiers* d'une prise d'essai de 10 cm³.

Le premier dosage nous donne l'équation :

$$2 P - S = 63 \text{ mmgr. } 5 \quad (1)$$

et le second :

$$3 P - S = 110 \text{ mmgr. } 5 \quad (2)$$

Un calcul très simple donne :

$$S = 30 \text{ mmgr. } 5$$

Ainsi 50 cm³ d'eaux mères retiennent en solution, à la faveur de l'ammoniaque, du chlorure de calcium et de l'éther, 30 mmgr. 5 de morphine (en comprenant dans cette quantité ce que peut enlever la benzine).

Les *essais du Codex portant sur 52 cm³ doivent comporter une perte de 32 mmgr.* si l'on ne tient pas compte de l'action vraisemblablement dissolvante que doivent exercer les composés organiques en solution, mais que nous ne pouvons apprécier.

CONTRÔLE DE L'EXPÉRIENCE. — Considérons le troisième dosage. Il nous donne, avec les deux précédents, deux nouveaux systèmes de deux équations d'où nous pourrions tirer S, et les trois valeurs obtenues devront être très voisines,

Avec le premier dosage on a :

$$2 P - S = 63 \text{ mmgr. } 5 \text{ (1)}$$

$$4 P - S = 157 \text{ mmgr. } 5 \text{ (2)}$$

d'où l'on tire :

$$S = 30 \text{ mmgr. } 5$$

Avec le second dosage on a :

$$3 P - S = 110 \text{ mmgr. } 5 \text{ (1)}$$

$$4 P - S = 157 \text{ mmgr. } 5 \text{ (2)}$$

d'où l'on tire :

$$S = 30 \text{ mmgr. } 5$$

Ainsi la concordance entre les trois systèmes d'équation est excellente. Nous pouvons adopter pour S la valeur de 31 mmgr. relativement au volume de 50 cm³ et la valeur de 32 mmgr. relativement au volume habituel de 52 cm³.

D'ailleurs, on peut tirer P de chacun de ces trois systèmes. On trouve constamment :

$$P = 47 \text{ mmgr.}$$

Ce qui montre que 10 cm³ de solution de morphine contiennent :

$$\frac{47 \times 3}{2} = 70 \text{ mmgr. } 5 \text{ de morphine}$$

alors que si l'on se borne à calculer directement d'après la morphine pesée on trouve successivement, *pour ce même volume de solution* (10 cm³) :

47 mmgr. 6 (expérience portant sur 20 cm³)

55 mmgr. 3 — 30 cm³)

59 mmgr. 1 — 40 cm³)

au lieu de 70 mmgr. 5

Il est évident qu'en ajoutant 31 mmgr. aux pesées

dont il a été question on retrouve le chiffre exact puisque S satisfait aux équations. Il n'y a là rien de nouveau à considérer.

Pour clore cette série d'expériences, nous nous sommes placés intentionnellement dans de mauvaises conditions. Nous avons opéré sur 20 cm³ de solution de morphine, ce qui nous a fourni 22 mmgr. d'alcaloïde correspondant seulement à :

$$\frac{22 \times 3}{2} = 33 \text{ mmgr.}$$

au lieu de 70 mmgr. 5 de morphine contenus dans cette prise d'essai. En faisant la correction que nous indiquons, on trouve :

$$\frac{(22 + 31) \times 3}{2} = 79 \text{ mmgr.}$$

chiffre un peu fort mais bien meilleur que le premier, qui ne représente même pas la moitié du rendement théorique.

Enfin nous avons préparé nous-même de la morphine à l'aide du procédé même de dosage employé. Après séchage à + 100°, nous en avons pesé 0 gr. 3275 que nous avons traité comme une préparation opiacée sauf, naturellement, en ce qui concerne le volume soumis à la précipitation, que nous avons encore pris égal à 50 cm³.

Théoriquement, nous aurions dû recueillir :

$$\frac{327,5 \times 2}{3} = 218 \text{ mmgr. 3 de morphine}$$

en réalité il n'a été isolé que 186 mmgr. La différence entre ces poids est égale à 32 mmgr. (en négligeant les

fractions de milligramme); elle s'accorde parfaitement avec les résultats du calcul algébrique qui nous a fait adopter $S = 31$ mmgr. pour 50 cm^3 de liquide.

IMPORTANCE DE LA CORRECTION :

Extrait d'opium. — La morphine pesée provient de 2 gr. d'extrait d'opium. Donc pour 100 gr. de cette préparation, le déficit en morphine est de :

$$\frac{0,032 \times 100}{2} = 1,60 \text{ \% d'extrait d'opium.}$$

Si l'on admet le taux de 20 % de morphine, c'est relativement à ce principe actif une erreur par défaut :

$$\frac{1,60 \times 100}{20} = 8 \text{ \%}.$$

Opium. — La précipitation porte sur 5 gr. L'erreur est alors de :

$$\frac{0,032 \times 100}{5} = 0,64 \text{ \% gr. d'opium.}$$

Si ce dernier est au titre réglementaire de 10 %, c'est une erreur de :

$$\frac{0,64 \times 100}{10} = 6,4 \text{ \%}$$

par rapport à la teneur en morphine.

CHAPITRE III

Recherches personnelles

Nos travaux personnels ont consisté essentiellement :

1° En une critique des techniques respectives de ces cinq méthodes en nous appuyant, pour justifier nos observations, sur les remarques personnelles faites au cours de nos essais.

2° En une série de dosages comparatifs de morphine dans un certain nombre d'échantillons de poudre et d'extrait d'opium selon les méthodes des Pharmacopées :

- a)* Allemande;
- b)* Belge;
- c)* Helvétique;
- d)* Britannique;
- e)* Française.

3° Enfin en une étude serrée de la méthode du Codex Français envisagée surtout du point de vue de la quan-

tité de morphine restant en dissolution dans les divers liquides employés; autrement dit, nous avons cherché à reproduire de multiples fois, en les variant, les expériences de Leclère; effectuées dans les mêmes conditions expérimentales, les résultats auxquels elles nous ont conduit nous autoriserons à conclure nettement à des chiffres plus forts que ceux indiqués par Leclère; en conclusion de nos recherches, c'est le nombre ainsi déterminé par nos manipulations que nous proposerons, à l'exemple des Pharmacopées Américaine et Britannique, comme correction systématique devant être ajoutée aux résultats fournis par la méthode du Codex pour que cette méthode Codex puisse être considérée comme rigoureusement exacte.

Etude critique de la méthode de la Pharmacopée Allemande

Les détails de la technique ayant déjà été exposés, nous devons adresser à cette méthode quelques reproches, les uns d'ordre général, les autres d'ordre plus particulier qui tiennent à la nature du réactif de virage employé.

Indépendamment des longues et nombreuses opérations qu'il comporte: filtrations répétées, décantations multiples, dessiccation, ce procédé emploie un titrage volumétrique dont il est très délicat de saisir la fin, car l'iodéosine, ainsi qu'Erculisse l'avoue, est un indicateur détestable donnant un virage très peu net. Lorsqu'il

s'agit simplement d'un dosage acidimétrique par alcalimétrie en présence d'iodéosine, le virage est perçu très nettement: le liquide aqueux prenant une teinte rose très perceptible, mais lorsque ce liquide renferme de la morphine en présence d'éther la réaction n'est pas aussi simple: l'iodéosine en effet se rassemblant dans la couche étherée, et la solution chlorhydrique de morphine étant jaune, le virage est très difficile à saisir: *il a lieu au moment où la teinte jaune disparaît*, mais à ce moment le liquide aqueux ne prend pas la teinte rose indiquée et c'est l'éther qui est nettement coloré en rouge rosé; un peu avant le virage, $1/10$ de cm^3 environ, on voit à la limite de séparation des liquides aqueux et étheré une pellicule rosée formée par l'iodéosine qui se rassemble, la formation de cet anneau sert très utilement à apprécier la fin imminente du titrage.

En outre, il est permis de contester l'exactitude des chiffres donnés entre parenthèses par la Pharmacopée; ces chiffres en effet ne sont exacts que si 60 % de l'opium sont solubles dans l'eau, car on est parti d'une solution d'opium pesant $56 + (7 \times 0,6) = 60$ gr. 2 dont on a pris 42 gr. correspondant à $42/60,2 = 4$ gr. 88 d'opium, puis après addition du mélange ammoniacal pesant sensiblement 2 gr. on a prélevé 36 gr. du liquide filtré correspondant à $4,88 \times 36/44 = 4$ gr. d'opium; or ce coefficient de solubilité des principes de l'opium dans l'eau fixé à 60 % par la Pharmacopée n'a rien de constant et d'absolu, il varie dans des limites assez larges avec les différents échantillons de la drogue.

Enfin nous ne comprenons pas très bien pourquoi la précipitation de la morphine ayant été opérée en pré-

sence d'éther acétique, les lavages ultérieurs de l'alcaloïde précipité sont effectués à l'aide de l'eau saturée d'éther ordinaire.

Etude critique de la méthode de la Pharmacopée Belge

Précédemment, nous en avons exposé les détails; nous ferons part ici des observations que son emploi nous aura permis de formuler.

1° Comme dans le procédé de Léger, la première addition d'ammoniaque a pour but la défécation de la solution, la morphine restant dans le liquide.

2° Après dessiccation du filtre et du matras, il est prescrit de faire passer les cristaux de morphine du filtre dans le matras, mais ne serait-il pas plus commode de tarer le filtre en même temps que le vase, ce qui éviterait, lors du transvasement, une perte appréciable de morphine, des traces importantes de cet alcaloïde pouvant rester adhérentes au filtre; inversement d'ailleurs, des fragments de papier peuvent aussi être détachés du filtre et ultérieurement pesés au lieu et place de morphine.

3° Cette critique est relative à l'emploi de l'éther acétique qui ne présente aucun avantage réel sur l'éther sulfurique ordinaire parce qu'il est très facilement saponifiable; un contact un peu prolongé avec la liqueur ammoniacale contenant la morphine précipitée le saponifie; l'acide acétique ainsi formé redissout une partie

de la morphine cristallisée malgré l'alcalinité de la liqueur mère.

Donc, alors même que la technique belge dispense de la trituration avec la chaux, on voit qu'elle a d'autres inconvénients. Le mode opératoire du Codex nécessitant l'emploi de deux filtres intérieurs l'un à l'autre, équilibrés l'un par l'autre et qui obvie ainsi à ces inconvénients, lui est préférable.

Etude critique de la méthode de la Pharmacopée Helvétique

Au chapitre premier de ce travail nous en avons exposé la technique; nous nous permettrons de lui adresser deux reproches.

Le premier est général aux méthodes du groupe dans lequel elle est placée; en effet, rentrant dans la catégorie des procédés dits « à l'eau », seule la morphine soluble est dosée. Les résultats que son emploi nous a permis d'obtenir sont assez concluants pour justifier la préférence que nous accordons à la méthode du Codex Français; ils confirment d'ailleurs ceux qui ont été antérieurement publiés par d'autres auteurs ayant étudié la même question.

Le deuxième reproche est identique à celui que nous avons adressé à la méthode de la Pharmacopée Allemande: il tient au choix du réactif indicateur coloré. Le dosage volumétrique final de la morphine est en effet extrêmement délicat. Il se pratique en retour, ainsi

que nous l'avons écrit précédemment: la morphine obtenue étant mise en dissolution dans un excès d'acide chlorhydrique déci-normal, la quantité d'acide chlorhydrique non combinée est alors dosée par la soude déci-normale en présence d'éosine iodée. Or la fin du dosage est très délicate à saisir, surtout si la liqueur contenant la morphine est fortement colorée, car les virages ne sont pas nets; la difficulté de la perception est telle que des manipulateurs très exercés ont accusé fréquemment des erreurs de 0 cm³ 5, soit 5 % environ; cette incertitude finale est imputable aux impuretés contenues dans la solution acide de morphine, peut-être à la chaux, impuretés causant la précipitation partielle de l'iodéosinate alcalin formé qui se rassemble en une pellicule rosée entre l'éther et les liqueurs aqueuses.

Etude critique de la méthode de la Pharmacopée Britannique

Le procédé de dosage de la morphine adopté par la Pharmacopée Britannique, et que nous avons exposé antérieurement, mérite certes d'être signalé, car les résultats qu'il fournit sont bons et se rapprochent de ceux obtenus par l'application de la méthode du Codex Français; cette similitude de résultats doit être attribuée à l'emploi de la chaux intervenant comme agent de solubilisation de la morphine et permettant le dosage de la morphine totale. Cependant, malgré cet avantage qui est appréciable, il convient de ne pas conseiller l'em-

ploi de la technique proposée, car elle est de réalisation longue, délicate, donc peu recommandable pour le praticien ; en effet, elle comporte une dessiccation prolongée de deux heures à 110°, deux pesées successives précises, puis un titrage volumétrique compliqué donnant des résultats variables, car il faut opérer à l'ébullition, procéder par touches répétées sur le papier de tournesol, lequel peut être trop bleu et exiger alors pour le virage de teinte une trop grande quantité d'acide ; d'ailleurs, la critique générale que nous avons déjà adressée aux autres procédés volumétriques se trouve justifiée à nouveau dans celui-ci : la fin du dosage n'est pas nette, il est excessivement délicat de saisir l'instant auquel le changement de teinte a lieu, même avec une grande habitude de la technique. Aussi, voyant en cette difficulté le principal écueil du procédé, Evans Sons, Lescher et Webb ont proposé une digestion préalable de dix minutes de la morphine avec une faible quantité d'eau oxygénée à 20 volumes, dont le but serait de détruire la matière colorante ; une correction ultérieure permettrait de tenir compte de l'acidité de l'eau oxygénée ; cette modification n'a pas été adoptée, il est vrai qu'elle aurait encore compliqué la série des manipulations déjà nombreuses et longues de cette méthode.

Nous voulons encore faire remarquer que l'emploi d'une bouteille de 300 cm³ à large goulot n'est pas heureux, car on ne peut pas apprécier avec précision un volume exact à cause du trop grand diamètre d'un tel récipient ; en outre, il serait plus facile, à notre avis, d'enlever les cristaux de morphine d'un vase à bords droits ou d'un vase d'Erlenmeyer que d'un flacon, fût-il même à large goulot.

De plus, sans trop insister, il nous sera permis de trouver incommode et désagréable l'aspiration de l'éther au moyen d'une pipette graduée; l'excessive volatilité de ce produit nuit d'ailleurs à l'obtention d'un volume bien déterminé et favorise des pertes en éther qui, si elles ne sont pas très importantes, entachent d'erreur les résultats.

Enfin, Farr et Wright ont fait adopter la dessiccation à 110° C., qui donne de la *morphine anhydre*, ce qui n'est pas heureux.

Les résultats du dosage de la morphine que nous avons obtenus par l'application rigoureuse des méthodes à l'eau (allemande, belge et helvétique) et à la chaux (britannique et française) sont groupés dans les tableaux suivants pour la poudre d'opium et l'extrait correspondant :

TABLEAU I
Résultats des Dosages de la Morphine dans :
Poudre d'opium et Extrait d'opium

	Poudre d'opium					F	Extrait d'opium					
	A	B	C	D	E		A.	B	C	D	E	F
Pharmacopées { Allemande (à l'eau)	10,15	9,17	8,25	9,96	8,13	7,84	20,65 (sec)	20,16	18,95	20,43	17,82	17,58
{ Belge (à l'eau)	10,62	10,07	9,28	10,82	8,80	8,10	20,93 (sec)	20,30	19,45	21,07	18,63	18,38
{ Suisse (à l'eau)	10,78	10,12	9,32	11,15	8,90	8,05	21,06 (sec)	20,60	19,61	21,10	18,85	18,53
{ Britannique (à la chaux)	12,06	10,65	11,34	14,35	9,93	8,87	23,14 (fermé)	22,67	21,85	23,05	20,24	20,11
{ Française (à la chaux)	12,50	11,25	11,62	14,80	10,20	9,14	21,10 (fermé)	20,50	19,73	20,87	18,82	18,34

Une lecture attentive de ce tableau nous montre :

1° Que les méthodes des Pharmacopées allemande,

belge et helvétique donnent des résultats très voisins, cependant sensiblement un peu plus faibles dans la méthode allemande.

2° Que le résultat commun à ces trois méthodes est toujours plus faible que le résultat donné, pour le même échantillon, par la méthode de la Pharmacopée Française.

Collard, d'ailleurs, a rappelé que certains auteurs avaient déjà observé que les résultats obtenus par l'emploi des méthodes de dosage « à l'eau » (allemande, belge et helvétique) étaient inférieurs à ceux fournis par les méthodes « à la chaux » (française ou anglaise).

Debourdeaux affirme que cette remarque est tout à fait générale quand il s'agit d'opium en nature et il explique ce fait de la façon suivante: La morphine, dit-il, existe dans l'opium à l'état de combinaisons diverses, dans les procédés de dosage « à l'eau » seules les combinaisons solubles dans ce véhicule passent en solution et sont ainsi dosées, alors que dans les procédés « à la chaux » les combinaisons sont détruites avec formation de morphinate de chaux très soluble, lequel permet le dosage de la morphine totale ainsi passée en solution.

Notons en outre que les conclusions de Debourdeaux ne s'appliquent qu'à l'opium en nature. Lorsqu'il s'agit de certaines préparations liquides dans lesquelles la morphine est déjà dissoute, il n'en est pas de même, ainsi que le montrent nos résultats dans les dosages comparatifs de morphine dans l'extrait d'opium par exemple ; nous comprenons alors pourquoi Jarvis, pour

le dosage de la morphine dans la teinture d'opium, recommande l'emploi de la méthode belge, ainsi que nous l'avons rappelé dans le chapitre II.

**Etude de la méthode
de la Pharmacopée Française
(Edition de 1908)**

Les principaux travaux effectués en vue de déterminer la valeur de cette méthode ont été signalés dans le chapitre précédent. Ici nous nous proposons seulement d'insister sur l'intérêt que présentent les observations extrêmement importantes faites par Debourdeaux au sujet de l'influence du chlorure d'ammonium sur le degré de solubilité de la morphine précipitée. En effet, c'est à la légère action dissolvante exercée par ce sel sur cet alcaloïde que doit être attribuée la quantité relativement élevée de morphine qui reste en dissolution dans les eaux-mères, quantité nettement plus importante que celle représentée par le coefficient de solubilité maxima de la morphine dans un égal volume d'eau distillée ou même d'eau distillée saturée d'éther.

Aussi nous avons voulu savoir si les erreurs par défaut constatées par Leclère dans les résultats des dosages de la morphine par le procédé de la Pharmacopée Française n'avaient pas leur origine dans la quantité considérable d'alcaloïde restant en dissolution dans les eaux-mères ; c'est dans ce but, ainsi que pour avoir une opinion personnelle sur les critiques formulées par Magen-

die, que nous avons repris, en les variant et multipliant, les expériences de Leclère rapportées précédemment.

Dans son travail, Leclère montre que la méthode du Codex ne permet pas une précipitation complète de la morphine totale, puis il détermine quelle est la quantité de morphine non précipitée, c'est-à-dire quel est le poids de morphine dissoute. En terminant son étude critique, nous avons vu que l'auteur estimait que *dans les conditions expérimentales imposées par la méthode du Codex Français, 32 milligrammes de morphine restent en dissolution dans les eaux-mères*. Ayant trouvé insuffisant l'unique essai de ce chimiste, nous avons repris, en les multipliant, les dosages qu'il avait effectués. Pour évaluer les pertes en morphine, par dissolution de cet alcaloïde dans les différents liquides utilisés d'après le mode opératoire du Codex, nous avons adopté une méthode de laboratoire à la fois fort simple et très rigoureuse que nous appellerons « *méthode de dosages en cascades* » ; bien conduite, elle est susceptible de fournir d'excellentes indications, et nous verrons qu'elle nous a utilement aidé à conclure de nos essais que les affirmations de Leclère ne devaient pas être considérées comme définitives, qu'il y avait lieu d'en discuter l'exactitude, autrement dit d'apporter une modification à la valeur du chiffre correctif indiqué par lui.

Tout comme Leclère, nous ne sommes pas parti d'une quantité connue de chlorhydrate de morphine ou plus simplement de morphine basique, car l'existence toujours possible d'impuretés dans ces produits aurait pu nous induire en erreur; nous n'avons même pas voulu préparer une solution de sel de morphine de titre

arbitraire, puis doser cet alcaloïde dans des volumes connus de cette solution ayant entre eux des rapports simples; mais il nous a semblé plus intéressant d'effectuer plusieurs séries de « dosages en cascades » qui consistent en ceci: partir d'un poids quelconque de sel de morphine le plus pur possible; en extraire la morphine par le procédé du Codex; dessécher à $+ 100^{\circ}$ jusqu'à poids constant la morphine ainsi obtenue; en prélever un échantillon que l'on pèsera soigneusement; enfin traiter cette dernière prise d'essai par la méthode du Codex comme s'il s'agissait d'une préparation opiacée, réserve faite bien entendu au sujet du volume de liquide à prélever qui sera de 50 cm^3 au lieu de 52 cm^3 .

La différence entre le poids des deux tiers de cette dernière prise d'essai et le poids obtenu finalement nous donnera le poids de la quantité de morphine restée en solution dans les 50 cm^3 d'eaux-mères à la faveur surtout du chlorure d'ammonium en excès.

Ensuite, dans un mortier dont la surface interne est dépourvue d'aspérités, nous reprenons le filtre et le produit cristallin bien secs par de la chaux et de l'eau distillée, en suivant à la lettre les prescriptions du Codex, et ainsi de suite.

Chacune de ces déterminations, obtenue en se conformant rigoureusement à la discipline opératoire du Codex, aussi bien qualitativement que quantitativement, nous donnera ainsi par différence, pour chaque dosage, la quantité de morphine restée en solution dans les liqueurs employées. Nous obtiendrons donc pour chaque série de dosages une série de résultats qui, par

leurs variations ou leur constance, attesteront soit de l'irrégularité, soit de l'invariabilité de la cause d'erreur signalée par Leclère. Si toutefois cette erreur est régulière, systématique, nous serons autorisé, en conclusion de notre travail, à proposer sans hésitation un chiffre correctif précis, qui sera valable pour tout dosage de morphine dans l'opium effectué selon la technique de la méthode de la Pharmacopée Française, chiffre qui, ajouté aux résultats fournis par l'application rigoureuse de cette méthode, fera de celle-ci un procédé de dosage excessivement exact.

Dans les paragraphes suivants, nous donnons les résultats obtenus dans nos essais.

Nous avons prélevé un échantillon de chlorhydrate de morphine du poids de dix grammes environ; nous en avons extrait la morphine d'après la technique du Codex et selon les indications fournies précédemment.

Première série d'essais

EXPÉRIENCE I : Nous avons pesé très exactement un gramme de morphine obtenue que nous avons ensuite traité selon le procédé de dosage du Codex, en prélevant bien entendu 50 cc³ du filtrat et non pas 52 cc³ (l'augmentation de volume due à la dissolution de la morphine et de la chaux dans l'eau distillée étant absolument négligeable).

A la pesée finale nous avons trouvé.....	616 milligr.
de morphine, or la prise d'essai devait contenir	
1000×2/3 égale	666 milligr.
La perte est donc de 666—616.....	50 milligr.

Ce qui donnerait pour la quantité totale de morphine dissoute dans les 75 cc³ d'eaux-mères de cristallisation $50 \times \frac{3}{2}$ égale 75 milligrammes.

EXPÉRIENCE II : Nous avons repris les 616 milligr. de morphine obtenus dans l'expérience précédente et les avons à nouveau traité selon la technique du Codex (en prélevant toujours 50 cc³ du filtrat seulement).

Théoriquement la pesée finale aurait dû donner

616 $\times \frac{2}{3}$	410 milligr.
de morphine, or nous n'avons trouvé que....	358 milligr.
La perte était donc de 410—358.....	52 milligr.

EXPÉRIENCE III : Les 358 milligrammes de morphine obtenus dans l'essai précédent ont à leur tour été traités d'après la méthode du Codex.

Au lieu d'obtenir 358 $\times \frac{2}{3}$	238 milligr.
de morphine nous en avons pesé seulement....	189 milligr.
Soit une perte de 238—139.....	49 milligr.

EXPÉRIENCE IV : Prenant comme prise d'essai de départ ces 189 milligrammes de morphine :

Nous aurions dû en retrouver 189 $\times \frac{2}{3}$	126 milligr.
La pesée finale n'a accusé que.....	76 milligr.
La perte est donc de 126—76.....	50 milligr.

Deuxième série d'essais

Cette série a été effectuée dans le but de contrôler l'exactitude des résultats fournis par les manipulations de la première série; voulant opérer dans des conditions rigoureusement identiques, nous sommes à nouveau parti de morphine préparée comme nous l'avons indi-

qué antérieurement et dont nous avons pesé exactement 1 gramme.

EXPÉRIENCE I :

Départ	1000 milligr.
Résultat théorique (correspondant aux $\frac{2}{3}$ de 1000)	666 milligr.
Pesée finale	618 milligr.
Perte 666—618	48 milligr.

EXPÉRIENCE II :

Départ	618 milligr.
Résultat théorique $618 \times \frac{2}{3}$	412 milligr.
Pesée finale	361 milligr.
Perte 412—361	51 milligr.

EXPÉRIENCE III :

Départ	361 milligr.
Résultat théorique $361 \times \frac{2}{3}$	240 milligr.
Pesée finale	193 milligr.
Perte 240—193	47 milligr.

EXPÉRIENCE IV :

Départ	193 milligr.
Résultat théorique $193 \times \frac{2}{3}$	129 milligr.
Pesée finale	79 milligr.
Perte 129—79	50 milligr.

Troisième série d'essais

EXPÉRIENCE I :

Départ	500 milligr.
Résultat théorique $500 \times \frac{2}{3}$	333 milligr.
Pesée finale	284 milligr.
Perte 333—284	49 milligr.

EXPÉRIENCE II :

Départ	284 milligr.
Résultat théorique $284 \times 2/3$	189 milligr.
Pesée finale	143 milligr.
Perte 189—143	46 milligr.

EXPÉRIENCE III :

Départ	143 milligr.
Résultat théorique $143 \times 2/3$	95 milligr.
Pesée finale	45 milligr.
Perte 95—45	50 milligr.

Quatrième série d'essais

Elle constitue en quelque sorte un moyen de contrôle de l'exactitude des résultats fournis par les essais de la troisième série, puisqu'elle comportera plusieurs dosages de morphine effectués « en cascades » en prenant 50 milligrammes de cet alcaloïde comme dose initiale de départ.

EXPÉRIENCE I :

Départ	500 milligr.
Résultat théorique $500 \times 2/3$	333 milligr.
Pesée finale	284 milligr.
Perte 333—284	49 milligr.

EXPÉRIENCE II :

Départ	284 milligr.
Résultat théorique $284 \times 2/3$	189 milligr.
Pesée finale	138 milligr.
Perte 189—138	51 milligr.

EXPÉRIENCE III :

Départ	138 milligr.
Résultat théorique $138 \times 2/3$	92 milligr.
Pesée finale	42 milligr.
Perte 92—42	50 milligr.

Cinquième série d'essais

En tous points identique aux deux précédentes, elle a fourni des résultats très sensiblement voisins :

EXPÉRIENCE I :

Départ	500 milligr.
Résultat théorique $500 \times 2/3$	333 milligr.
Pesée finale	282 milligr.
Perte 333—282	51 milligr.

EXPÉRIENCE II :

Départ	282 milligr.
Résultat théorique $282 \times 2/3$	188 milligr.
Pesée finale	140 milligr.
Perte 188—140	48 milligr.

EXPÉRIENCE III :

Départ	140 milligr.
Résultat théorique $140 \times 2/3$	93 milligr.
Pesée finale	44 milligr.
Perte 93—44	49 milligr.

CONCLUSION :

Ces nombreuses expériences, donnant des résultats constants, nous paraissent concluantes; elles nous semblent avoir suffisamment établi que *l'application du procédé du Codex Français au dosage de la morphine dans l'opium comporte une erreur toujours la même en valeur absolue : erreur par défaut très sensiblement voisine de 50 milligrammes.*

Nous reprochons à Magendie d'avoir omis d'insister sur l'importance de la différence existant entre une erreur absolue et une erreur relative. L'erreur due à la solubilité de la morphine dans le liquide au sein duquel elle a cristallisé et que Leclère a estimé à 32 milligrammes, mais que nos nombreux dosages apprécient à 50 milligrammes, est une *erreur absolue*, régulière, systématique. L'*erreur relative* dépend seulement de la quantité de morphine à doser, elle est d'autant plus grande que celle-ci est plus petite.

Reportons-nous aux résultats publiés par Leclère. Si l'on considère comme résultats *vrais* de l'analyse les chiffres obtenus par pesée des précipités desséchés, nous voyons que l'erreur est de 33 % dans le premier dosage et qu'elle s'abaisse à 21 % dans le deuxième. L'auteur signale en outre que l'application intégrale de la méthode du Codex conduit à des erreurs régulières voisines de :

6,40 % pour la poudre d'opium

et :

8 % pour l'extrait d'opium et le laudanum.

En admettant comme exact le chiffre d'erreur que

nous avons trouvé (50 mmgr. au lieu de 32), nous constatons que les erreurs relatives correspondantes sont respectivement pour les produits officinaux précédents : 10 % et 12,50 %.

Il est même assez curieux de remarquer qu'en appliquant intégralement la méthode de dosage du Codex à une préparation contenant seulement 75 mmgr. de morphine, soit $\frac{50 \times 3}{2}$, on ne verra pas cristalliser la moindre parcelle de cet alcaloïde ; ainsi l'on sera autorisé à conclure à tort que le produit analysé n'en renfermait pas.

D'ailleurs il est aisé de vérifier encore plus rapidement l'exactitude de nos affirmations au point de vue quantitatif en opérant simplement sur du chlorhydrate de morphine pur officinal et cela en procédant de la façon suivante.

Expérience. — Nous avons prélevé une prise de chlorhydrate de morphine pur officinal et l'avons pesé : $P = 1 \text{ gr. } 261.$

Ce poids de chlorhydrate de morphine a été traité rigoureusement par la méthode du Codex (toujours en opérant sur 50 cm³ de filtrat et non sur 52 cm³). L'opération finale consistait en une dessiccation du précipité effectuée à l'étuve pendant cinq heures ; ainsi on obtenait de la morphine cristallisée à une molécule d'eau.

Notre pesée a donné : 628 mmgr., dont les $\frac{3}{2}$ sont 942 mmgr.

Or, en supposant que ce chlorhydrate de morphine

soit chimiquement pur et ne renferme aucune trace d'humidité, il devrait contenir, d'après le Codex :

$(1,261 \times 0,759)$ de morphine anhydre.

correspondant à :

$$1,261 \times \frac{303}{375,5} = 1,261 \times 0,807 = 1,017$$

de morphine cristallisée à une molécule d'eau.

La méthode de dosage du Codex nous a donc donné une perte de :

$$1,017 - 942 = 75 \text{ mmgr. de morphine,}$$

soit très sensiblement une erreur de 7 %.

Mais si nous appliquons la correction de 50 mmgr., due à la quantité de morphine restée en solution, chiffre déterminé par nos essais personnels, le résultat de l'analyse ne sera plus 628 mmgr, mais :

$$628 + 50 = 678 \text{ mmgr.}$$

dont les 3/2 sont rigoureusement 1.017.

Remarquons qu'avec la correction indiquée par Leclère on n'obtiendrait que :

$$628 + 32 = 660 \text{ mmgr.}$$

dont les 3/2 sont 990, ce qui laisse encore subsister une erreur de près de 3 %.

Ainsi nous pouvons dire, qu'ignorant certainement le travail de Leclère, Magendie n'a pas vu exactement le problème. Cette réfutation nous a semblé nécessaire, étant donnée la portée de ses affirmations au sujet d'un dosage aussi important que celui de la morphine.

D'ailleurs, sur le filtrat des eaux-mères de cristallisation de la morphine, nous avons effectué comme Ma-

gendie la réaction de Denigès en suivant la technique modifiée par Magendie lui-même ; nous avons obtenu une teinte insignifiante à peine violacée que nous attribuons volontiers à la superposition des traces de coloration rose produite avec le bleu du mélange :



CHAPITRE IV

Conclusions

I. — Parmi toutes les méthodes proposées pour le dosage de la morphine dans l'opium et ses préparations officinales, le procédé adopté par l'édition de 1908 de la Pharmacopée Française est le mieux étudié.

II. — La morphine obtenue par l'emploi de cette méthode est presque pure. Les dosages volumétriques que l'on en peut faire donnent presque toujours des résultats identiques à ceux obtenus avec les méthodes pondérales; mais ces titrages volumétriques sont plus délicats à effectuer.

III. — Cependant, la méthode du Codex comporte une cause d'erreur (par défaut), *erreur régulière et systématique* déjà signalée par Leclère en 1913, erreur due à ce que le liquide au sein duquel cristallise la morphine reste saturé de cet alcaloïde.

IV. — Cette erreur a été estimée par Leclère à 32 milligrammes. Nos analyses variées et nombreuses nous permettent de conclure qu'elle est en réalité plus forte et égale à 50 MILLIGRAMMES.

V. — Si l'on ajoute ce chiffre fixe aux résultats obtenus par pesée Codex de la morphine, les résultats ainsi corrigés sont remarquablement précis et la méthode ainsi modifiée devient alors une méthode de dosage excellente parce que rigoureusement exacte.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	E. BARRAL.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 28 Mai 1929.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

- ALTAN. — Contribution à l'étude de quelques extraits pharmaceutiques. Compte rendu du 9^e Congrès international de Pharmacie. *Bulletin de la Société de Pharmacie*, Paris, 1900, p. 45.
- ANDRÉ et LEULIER. — Les opiums du commerce et la définition du Codex. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1911 (7), t. III, p. 162.
- ANNETT et SEN. — D'après Astruc: Traité de Pharmacie galénique, 2^e édition, p. 270.
- ASNALOGLOU. — Dosage de la morphine dans l'opium. *Annales de Chimie analytique*, 1904, t. 9, p. 464.
- BAGGERGAARD. — Titrage de la morphine par le rouge de méthyle. *Bulletin de la Société de Chimie*, 1925, t. 38, p. 1380.
- BARRAL. — Précis d'analyse chimique qualitative.
- BARTHE et DUFILHO. — Dosage des alcaloïdes totaux de l'opium. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1925, p. 95 et 165.
- Dosage volumétrique des alcaloïdes de l'opium. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1925, p. 170.
- BERGOUZI et BISCARO. — Dosage de la morphine dans l'opium. *Annales de Chimie Analytique*, 1900, t. V, p. 194.

- BOURGOIN. — Traité de Pharmacie Galénique, *Bulletin de la Société de Pharmacie de Paris*, 1880, p. 113, 439 et 452.
- BOURQUELOT. — Travaux de Pharmacie Galénique effectués à l'occasion de la nouvelle édition du Codex. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1904 (6), t. XX, p. 289.
- BRETIN. — Précis de Matière Médicale.
- CAMOUS. — L'extrait d'opium, *Union Pharmaceutique*, 1907, p. 233.
- CARLES. — Un faux opium de Smyrne. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1911 (7), t. IV, p. 343.
- Nouvelle méthode d'essai de l'opium. *Annales de Chimie Analytique*, 1912, t. 17, p. 171.
- COLLARD. — L'opium et les préparations opiacées dans les différentes pharmacopées. *Thèse de doctorat en Pharmacie*, Montpellier, 1913.
- DEBOURDEAUX. — Dosage de la morphine dans l'opium et les préparations opiacées. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, 1910, p. 382, et *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1911 (7), t. IV, p. 12, 65, 105.
- DEVAUX. — Note sur les essais d'opium. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1902, p. 205 et 332.
- DIETERICH. — Contribution à l'étude de l'opium. *Pharm. Centralh.*, 1886, p. 529.
- DOMERGUE. — Les teintures alcooliques de la pharmacopée française. *Thèse de Pharmacien Supérieur*, Paris, 1892, p. 25.
- DUFAU. — Compte rendu des travaux de la Société de Pharmacie de Paris. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1911 (7), t. III, p. 184.
- FORGET. — La teinture d'opium. *Répertoire de Pharmacie*, 1905, t. 17, p. 534.

- GRANVAL et LAJOUX. — Dosage de la morphine dans l'opium et les principales préparations opiacées. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1897, t. V, p. 153.
- GRIMBERT. — Sur le Laudanum de Sydenham. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1910 (7), t. II, p. 105.
- GUÉRY. — Contribution à l'étude de l'opium et des préparations opiacées du Codex. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Lille 1911.
- GUIGUES. — Les opiums manipulés. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905 (6), t. 22, p. 103.
- JARVIS. — Etude comparée de la préparation et du dosage des teintures de drogues héroïques d'après les diverses pharmacopées. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Bordeaux, 1912.
- LECLÈRE. — Note sur le dosage de la morphine par le procédé du Codex. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1913, t. 7, p. 521.
- LÉGER. — Note sur l'essai des drogues simples. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1903, t. 17, p. 553.
- LOOF. — Dosage de la morphine dans l'opium. *Apot. Ztg.*, 1896, t. XI, p. 192.
- MANSEAU. — Sur l'élixir parégorique. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1908, t. 48, p. 166.
- MARCELLET. — De la dessication de l'opium dans le dosage de la morphine. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, 1910, p. 446.
- MASSON. — Sur les opiums manipulés. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905, t. 21, p. 529.
- MAGENDIE. — Procédé pratique et rapide de dosage de la morphine dans les préparations du Codex. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Bordeaux, 1927, et *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1927, p. 157.

PAUCIER. — Sur le dosage de la morphine dans le laudanum de Sydenham. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1910, t. II, p. 266.

PETIT. — Sur le dosage de l'opium. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905, t. 21, p. 107.

PICARD. — Contribution à l'étude du dosage de la morphine dans l'opium. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Lyon, 1906.

YVON. — Les préparations opiacées d'après la conférence de Bruxelles. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1907, t. 26, p. 337.

Pharmacopée Allemande.

— *Belge.*

— *Britannique.*

— *Française.*

— *Helvétique.*

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
CHAPITRE I. — <i>Aperçu. — Historique</i>	11
Exposé des diverses méthodes de dosage de la morphine	13
Dosage des alcaloïdes totaux	21
CHAPITRE II. — Dosage de la morphine dans l'opium	
d'après la Pharmacopée Française	33
Britannique	37
Belge	39
Helvétique	40
Allemande	41
Critique générale de ces procédés	43
Du dosage de la morphine par le procédé du Co- dex	54
CHAPITRE III. — <i>Recherches personnelles : Etude</i>	
critique des méthodes de la Pharmacopée	
Allemande	62
Belge	64
Helvétique	65
Britannique	66
Résultats obtenus	69

Etude de la méthode de la Pharmacopée Fran-	
çaise	70
Essais	73
Conclusion	78
Expérience	79
CHAPITRE IV. — <i>Conclusions</i>	83
BIBLIOGRAPHIE	85



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

◊ 42, QUAI GAILLETON ◊

• • • • • LYON • • • • •



